

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner  
US Department of Commerce  
United States Patent and Trademark  
Office, PCT  
2011 South Clark Place Room  
CP2/5C24  
Arlington, VA 22202  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE  
in its capacity as elected Office

Date of mailing: 01 March 2001 (01.03.01)	
International application No.: PCT/JP00/05524	Applicant's or agent's file reference: 2629WO0P
International filing date: 18 August 2000 (18.08.00)	Priority date: 20 August 1999 (20.08.99)
Applicant: OHKAWA, Shigenori et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:  
29 September 2000 (29.09.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was  
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

<p>The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland</p> <p>Facsimile No.: (41-22) 740.14.35</p>	<p>Authorized officer:</p> <p>J. Zahra</p> <p>Telephone No.: (41-22) 338.83.38</p>
--	--



117  
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 2629WO0P	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP00/05524	International filing date (day/month/year) 18 August 2000 (18.08.00)	Priority date (day/month/year) 20 August 1999 (20.08.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 491/048, A61K 31/407, 31/454, 31/55, A61P 9/10, 25/28, 25/16, 13/02, 9/08		
Applicant TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>

Date of submission of the demand 29 September 2000 (29.09.00)	Date of completion of this report 27 March 2001 (27.03.2001)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.



## I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:\*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the claims:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.  
These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.



## III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 26-29

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 26-29  
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

The subject matter of Claim 26-29 relates to a method for treatment of the human body by therapy, which does not require an international preliminary examination by the International Preliminary Examining Authority in accordance with PCT Article 34(4)(a)(i) and Rule 67.1(iv).

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. \_\_\_\_\_  
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so inadequately supported  
by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☒ no international search report has been established for said claims Nos. 26-29

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.





**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	2-5,11-17,21-25,30-33	YES
	Claims	1,6-10,18-20	NO
Inventive step (IS)	Claims	2-5,11-17,21-25,30-33	YES
	Claims	1,6-10,18-20	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-25,30-33	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations**

Document 1: EP, 638571, A1 (Kowa Company, Ltd.) 15 February 1995 (15.02.95)

Document 2: WO, 97/32871, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.) 12 September 1997 (12.09.97)

Document 3: Dufresne, Claude, et al, "The synthesis of phenylhydrazines from bis (2,2,2-trichloroethyl) azodicarboxylates and electron-rich arenes," Synth. Commun., Vol. 27, No. 20, 1997, pp. 3613-3624

Document 4: Macro, John E., et al, "The synthesis of pyrano [3,2-e] indoles and pyrano [2,3-f] indoles as rotationally restricted phenolic analogs of the neurotransmitter serotonin," Tetrahedron, Vol. 48, No. 6, 1992, pp. 1039-1052

Commentary:

Claims 1, 6-10, and 18-20

The compounds set forth in Examples 28 and 29 of document 1 include the compounds set forth in Claims 1, 6-10, and 18 of this application and the process for their preparation (see Method 6) includes the method set forth in Claim 19. Furthermore, the Claims of document 1 describe a medicinal composition containing these compounds.

Therefore, the inventions set forth in Claims 1, 6-10, and 18-20 do not appear to be novel.

Claims 2-5, 11-17, 21-25, and 30-33

The application of the compounds described in document 1 is for the treatment of cardiac insufficiency and arrhythmia. This differs from the application of the compounds in this invention, and this examination finds that the latter application is not obvious to persons skilled in the art from the former application.

Furthermore, the compounds described in documents 2-4 not only differ in structure from the compounds of this application, but documents 2-4 neither describe nor suggest that these compounds inhibit the formation of peroxylipid as claimed in the present application.

Therefore, the inventions set forth in Claims 2-5, 11-17, 21-25, and 30-33 appear to involve an inventive step.

The inventions set forth in Claims 1-25 and 30-33 appear to have industrial applicability.



**VIII. Certain observations on the international application**

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

1. The Claims are a logical generalization of the disclosed Examples, and should be stated such that all compounds included in the Claims are those that actually solve the inventive problem. In the case of this application, in light of the fact that the compounds that were actually produced and tested are rather limited, there is some question as to the logic and validity of the inventions set forth in Claims 1-13, 18-25, and 30-33.

In the Claims, expressions such as "nitrogen-containing heterocyclic group," "aromatic heterocyclic group," "hydrocarbon group," "prodrug" and the like and the expression "optionally substituted" that does not clearly list specific substituents do not concretely illustrate the relationships between atoms in the groups of atoms indicated or implied by these expressions. In light of the fact that the Specification only contains a small number of Examples of these compounds, and because they are used without additional concrete definitions, this examination finds that the Specification is not sufficiently clear and specific, and it is possible to conceive of imaginary compounds that do not produce the effect claimed by the applicant.

Furthermore, even if it were possible to comprehend specific compounds from the aforementioned Examples, because the range of compounds that were actually produced and utilized is very narrow, this examination finds that it is impossible to sufficiently predict that all of these compounds will have an effect similar to those in the Examples.

Because the Claims include these compounds, this examination finds that the Specification does not sufficiently support the Claims in their entirety.

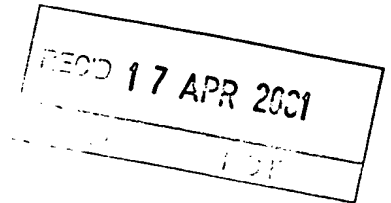
2. The Specification contains a vague statement that the inventive compounds are directly useful in the treatment of the diseases listed in Claims 21-24 and 30-32, but that assertion is not supported by data. Furthermore, there is no explanation concerning an empirically verified, direct cause-effect relationship between the effect of inhibiting peroxy lipid and these diseases.

Therefore the inventions set forth in these Claims are not sufficiently supported by the Specification.



PCT

## 国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
[PCT36条及びPCT規則70]

出願人又は代理人 の書類記号 2629WOOP	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO0/05524	国際出願日 (日.月.年) 18.08.00	優先日 (日.月.年) 20.08.99
国際特許分類 (IPC) Int. Cl <sup>7</sup> C07D491/048, A61K31/407, 31/454, 31/55, A61P9/10, 25/28, 25/16, 13/02, 9/08		
出願人 (氏名又は名称) <b>武田薬品工業株式会社</b>		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で <u>5</u> ページからなる。  <input type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で _____ ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。  I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎 II <input type="checkbox"/> 優先権 III <input checked="" type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 IV <input type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如 V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI <input type="checkbox"/> ある種の引用文献 VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備 VIII <input checked="" type="checkbox"/> 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 29.09.00	国際予備審査報告を作成した日 27.03.01	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員)  新留 豊	4C 9639
電話番号 03-3581-1101 内線 3452		



## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- |                          |            |                |                      |
|--------------------------|------------|----------------|----------------------|
| <input type="checkbox"/> | 明細書        | 第 _____ ページ、   | 出願時に提出されたもの          |
|                          | 明細書        | 第 _____ ページ、   | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
|                          | 明細書        | 第 _____ ページ、   | 付の書簡と共に提出されたもの       |
| <input type="checkbox"/> | 請求の範囲      | 第 _____ 項、     | 出願時に提出されたもの          |
|                          | 請求の範囲      | 第 _____ 項、     | PCT19条の規定に基づき補正されたもの |
|                          | 請求の範囲      | 第 _____ 項、     | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
|                          | 請求の範囲      | 第 _____ 項、     | 付の書簡と共に提出されたもの       |
| <input type="checkbox"/> | 図面         | 第 _____ ページ/図、 | 出願時に提出されたもの          |
|                          | 図面         | 第 _____ ページ/図、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
|                          | 図面         | 第 _____ ページ/図、 | 付の書簡と共に提出されたもの       |
| <input type="checkbox"/> | 明細書の配列表の部分 | 第 _____ ページ、   | 出願時に提出されたもの          |
|                          | 明細書の配列表の部分 | 第 _____ ページ、   | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
|                          | 明細書の配列表の部分 | 第 _____ ページ、   | 付の書簡と共に提出されたもの       |

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならない、本報告に添付する。)





1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

- Ⅴ 請求の範囲 26-29

請求の範囲26-29は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT34条(4)(a)(i)及びPCT規則67.1(iv)の規定により、この国際予備審査機関が国際予備審査を行うことを要しない対象に係るものである。

- ☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

- ☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 \_\_\_\_\_ が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

- V 請求の範囲 26-29 について、国際調査報告が作成されていない。

2. ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査をすることができない。

- ☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

- ☐ フレキシブルディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。



## V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

新規性(N)	請求の範囲	2-5, 11-17, 21-25, 30-33	有
	請求の範囲	1, 6-10, 18-20	無
進歩性(IS)	請求の範囲	2-5, 11-17, 21-25, 30-33	有
	請求の範囲	1, 6-10, 18-20	無
産業上の利用可能性(IA)	請求の範囲	1-25, 30-33	有
	請求の範囲		無

## 2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

文献1: EP, 638571, A1 (Kowa Co. Ltd.), 15.2月.1995 (15.02.95)

文献2: WO, 97/32871, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 12.9月.1997 (12.09.97)

文献3: Dufresne, Claude, et al., 'The synthesis of phenylhydrazines from bis(2,2,2-trichloroethyl)azodicarboxylates and electron-rich arenes' Synth. Commun. (1997), Vol.27, No.20, p.3613-3624

文献4: Macro, John E., et al., 'The synthesis of pyrano[3,2-e]indoles and pyrano[2,3-f]indoles as rotationally restricted phenolic analogs of the neurotransmitter serotonin' Tetrahedron (1992), 48(6), 1039-52

## 説明:

(請求の範囲1, 6-10, 18-20)

文献1の実施例28及び29の化合物は、本願の請求の範囲1, 6-10, 18の化合物に包含され、その製造方法(Method 6 参照)も請求の範囲19に係る方法に包含される。さらに、文献1の請求の範囲には、この化合物を含む医薬組成物も記載されている。

したがって、請求の範囲1, 6-10, 18-20に係る発明は、新規性を有さない。

(請求の範囲2-5, 11-17, 21-25, 30-33)

文献1に記載の化合物の用途は心不全や不整脈の治療であり、本願発明の用途とは異なり、かつ、前者から後者が当業者に自明であるとは認められない。

さらに、文献2-4に記載の化合物は、本願化合物とは構造が異なる上、これらが本願発明の過酸化脂質生成を抑制することは記載も示唆もされていない。

したがって、請求の範囲2-5, 11-17, 21-25, 30-33に係る発明は、進歩性を有する。

請求の範囲1-25, 30-33に係る発明は、産業上の利用可能性を有する。



## Ⅷ. 国際出願に対する意見

請求の範囲、明細書及び図面の明瞭性又は請求の範囲の明細書による十分な裏付についての意見を次に示す。

1. 請求の範囲は、開示された実施例を合理的に一般化したもので、かつ該範囲に含まれる化合物がすべて、発明の課題を実際に解決するものであるように記載されるべきである。本願の場合、実際に製造され試験された化合物が、比較的限定されたものである事を考慮すると、請求の範囲 1-13, 18-25, 30-33 が合理的で正当であると判断しうるかは疑問である。

上記請求の範囲に記載の「含窒素複素環基」、「芳香族複素環基」、「炭化水素基」、「プロドラッグ」等の表現、あるいは特定の置換基を明示せず、ただ「さらに置換されてもよい」とする表現は、当該表現が指摘ないし暗示する原子団において、どのような原子がどのような相互関係にあるのか、具体的に示されていない。これらについては明細書中で若干の例示があるのみで、さらに具体的に定義されることなく使用されているため、不明確かつ不確定的であり、出願人が主張する効果を奏さない想像上の化合物を想起させるものである。

加えて、上記例示を考慮して具体的な化合物が把握できたとしても、実際に製造・使用された化合物の範囲が狭いため、これらと同様の効果が全体にわたり十分推定され得るとは認められない。

上記請求の範囲はこれらの化合物を包含するため、該請求の範囲全体について十分な裏付けがあるとは認められない。

2. 請求の範囲 21-24, 30-32 に記載の各疾患について、本願化合物がこれらの治療に直接有用であることが漠然と記載されているのみで、データに基づく裏付けはない。そして、実際に確認されている過酸化脂質生成抑制作用と、これらの疾患との関連も直接的な因果関係を有するものとしては説明されていない。

したがって、上記請求の範囲に係る発明は十分に裏付けられていない。



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05524

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D491/048, A61K31/407, 31/454, 31/55,  
A61P9/10, 25/28, 25/16, 13/02, 9/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D491/048, A61K31/407, 31/454, 31/55,  
A61P9/10, 25/28, 25/16, 13/02, 9/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP, 638571, A1 (Kowa Co. Ltd.), 15 February, 1995 (15.02.95), cited in the present application, Claims; page 16, Method 6; page 33, Examples 28, 29 & WO, 93/22317, A1 & US, 5576324, A	1, 6-10, 18-20
A		2-5, 11-17, 21-25, 30-33
A	WO, 97/32871, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 12 September, 1997 (12.09.97), cited in the present application, Claims; page 136, Reaction Process 6, page 246, Table 2 & JP, 10-287665, A & JP, 11-152281, A & EP, 885210, A	1-25, 30-33
A	Dufresne, Claude, et al., 'The synthesis of Phenylhydrazines from bis (2,2,2-trichloroethyl) azodicarboxylates and electron-rich arenes' Synth. Commun. (1997), Vol.27, No.20, pp.3613-3624, Compound No.21	1-25, 30-33
A	Macro, John E., et al., 'The synthesis of pyrano[3,2-e]indoles and pyrano[2,3-f]indoles as rotationally restricted phenolic analogs of the	1-25, 30-33



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not  
considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing  
date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is  
cited to establish the publication date of another citation or other  
special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other  
means  
"P" document published prior to the international filing date but later  
than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or  
priority date and not in conflict with the application but cited to  
understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered novel or cannot be considered to involve an inventive  
step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered to involve an inventive step when the document is  
combined with one or more other such documents, such  
combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
22 November, 2000 (22.11.00)

Date of mailing of the international search report  
05 December, 2000 (05.12.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.





# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05524

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 26-29  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 26 to 29 pertain to methods for treatment of the human body by therapy, and thus relate to subject matters which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.




PCT

## 国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
〔PCT36条及びPCT規則70〕

出願人又は代理人 の書類記号 2629WOOP	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO0/05524	国際出願日 (日.月.年) 18.08.00	優先日 (日.月.年) 20.08.99
国際特許分類 (IPC) Int. Cl <sup>7</sup> C07D491/048, A61K31/407, 31/454, 31/55, A61P9/10, 25/28, 25/16, 13/02, 9/08		
出願人 (氏名又は名称) 武田薬品工業株式会社		

- 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条（PCT36条）の規定に従い送付する。
- この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 5 ページからなる。  
☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。  
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)  
この附属書類は、全部で \_\_\_\_\_ ページである。
- この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
  - ☒ 国際予備審査報告の基礎
  - ☐ 優先権
  - ☒ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
  - ☐ 発明の単一性の欠如
  - ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
  - ☐ ある種の引用文献
  - ☐ 国際出願の不備
  - ☒ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 29.09.00	国際予備審査報告を作成した日 27.03.01		
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員)	4C	9639
	新留 豊 	電話番号 03-3581-1101 内線 3452	



I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に  
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
 PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、  
 出願時に提出されたもの  
 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、  
 出願時に提出されたもの  
 PCT19条の規定に基づき補正されたもの  
 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、  
 出願時に提出されたもの  
 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、  
 出願時に提出されたもの  
 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)



## III. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成

1. 次にに関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 26-29

理由:

☒ この国際出願又は請求の範囲 26-29 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求の範囲 26-29 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 34 条 (4) (a) (i) 及び PCT 規則 67.1 (iv) の規定により、この国際予備審査機関が国際予備審査を行うことを要しない対象に係るものである。

☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

☒ 請求の範囲 26-29 について、国際調査報告が作成されていない。

2. ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書 C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査をすることができない。

☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

☐ フレキシブルディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。





## V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

新規性(N)	請求の範囲	2-5, 11-17, 21-25, 30-33	有
	請求の範囲	1, 6-10, 18-20	無
進歩性(IS)	請求の範囲	2-5, 11-17, 21-25, 30-33	有
	請求の範囲	1, 6-10, 18-20	無
産業上の利用可能性(IA)	請求の範囲	1-25, 30-33	有
	請求の範囲		無

## 2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

文献1: EP, 638571, A1 (Kowa Co. Ltd.), 15.2月.1995 (15.02.95)

文献2: WO, 97/32871, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 12.9月.1997 (12.09.97)

文献3: Dufresne, Claude, et al., 'The synthesis of phenylhydrazines from bis(2,2,2-trichloroethyl)azodicarboxylates and electron-rich arenes' Synth. Commun. (1997), Vol.27, No.20, p.3613-3624

文献4: Macro, John E., et al., 'The synthesis of pyrano[3,2-e]indoles and pyrano[2,3-f]indoles as rotationally restricted phenolic analogs of the neurotransmitter serotonin' Tetrahedron (1992), 48(6), 1039-52

## 説明:

(請求の範囲1, 6-10, 18-20)

文献1の実施例28及び29の化合物は、本願の請求の範囲1, 6-10, 18の化合物に包含され、その製造方法(Method 6 参照)も請求の範囲19に係る方法に包含される。さらに、文献1の請求の範囲には、この化合物を含む医薬組成物も記載されている。

したがって、請求の範囲1, 6-10, 18-20に係る発明は、新規性を有さない。

(請求の範囲2-5, 11-17, 21-25, 30-33)

文献1に記載の化合物の用途は心不全や不整脈の治療であり、本願発明の用途とは異なり、かつ、前者から後者が当業者に自明であるとは認められない。

さらに、文献2-4に記載の化合物は、本願化合物とは構造が異なる上、これらが本願発明の過酸化脂質生成を抑制することは記載も示唆もされていない。

したがって、請求の範囲2-5, 11-17, 21-25, 30-33に係る発明は、進歩性を有する。

請求の範囲1-25, 30-33に係る発明は、産業上の利用可能性を有する。



## VIII. 国際出願に対する意見

請求の範囲、明細書及び図面の明瞭性又は請求の範囲の明細書による十分な裏付けについての意見を次に示す。

1. 請求の範囲は、開示された実施例を合理的に一般化したもので、かつ該範囲に含まれる化合物がすべて、発明の課題を実際に解決するものであるように記載されるべきである。本願の場合、実際に製造され試験された化合物が、比較的限定されたものである事を考慮すると、請求の範囲1-13, 18-25, 30-33が合理的で正当であると判断しうるかは疑問である。

上記請求の範囲に記載の「含窒素複素環基」、「芳香族複素環基」、「炭化水素基」、「プロドラッグ」等の表現、あるいは特定の置換基を明示せず、ただ「さらに置換されてもよい」とする表現は、当該表現が指摘ないし暗示する原子団において、どのような原子がどのような相互関係にあるのか、具体的に示されていない。これらについては明細書中で若干の例示があるのみで、さらに具体的に定義されることなく使用されているため、不明確かつ不確定的であり、出願人が主張する効果を奏さない想像上の化合物を想起させるものである。

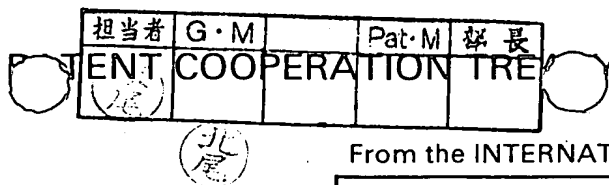
加えて、上記例示を考慮して具体的な化合物が把握できたとしても、実際に製造・使用された化合物の範囲が狭いため、これらと同様の効果が全体にわたり十分推定されるとは認められない。

上記請求の範囲はこれらの化合物を包含するため、該請求の範囲全体について十分な裏付けがあるとは認められない。

2. 請求の範囲21-24, 30-32に記載の各疾患について、本願化合物がこれらの治療に直接有用であることが漠然と記載されているのみで、データに基づく裏付けはない。そして、実際に確認されている過酸化脂質生成抑制作用と、これらの疾患との関連も直接的な因果関係を有するものとしては説明されていない。

したがって、上記請求の範囲に係る発明は十分に裏付けられていない。





PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF RECEIPT OF  
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

To:

TAKAHASHI, Shuichi  
Osaka Plant of Takeda Chemical  
Industries, Ltd.  
17-85, Jusohonmachi 2-chome  
Yodogawa-ku  
Osaka-shi  
Osaka 532-0024  
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 15 September 2000 (15.09.00)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 2629WOOP	International application No. PCT/JP00/05524

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. (for all designated States except US)  
OHKAWA, Shigenori et al (for US)

International filing date : 18 August 2000 (18.08.00)  
Priority date(s) claimed : 20 August 1999 (20.08.99)  
Date of receipt of the record copy by the International Bureau : 04 September 2000 (04.09.00)  
List of designated Offices :

AP : GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW

EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE

OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National : AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, MZ, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA



## ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

- ☒ time limits for entry into the national phase  
☒ confirmation of precautionary designations  
☒ requirements regarding priority documents

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer:  Shinji IGARASHI
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38



担当者	G・M	Pat・M	部長
-----	-----	-------	----

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING  
SUBMISSION OR TRANSMITTAL  
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

TAKAHASHI, Shuichi  
Osaka Plant of Takeda Chemical  
Industries, Ltd.  
17-85, Jusohonmachi 2-chome  
Yodogawa-ku  
Osaka-shi  
Osaka 532-0024  
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 06 November 2000 (06.11.00)	
Applicant's or agent's file reference 2629WO0P	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP00/05524	International filing date (day/month/year) 18 August 2000 (18.08.00)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 20 August 1999 (20.08.99)
Applicant TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. et al	

- The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
- An asterisk(\*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
20 Augu 1999 (20.08.99)	11/234719	JP	05 Octo 2000 (05.10.00)



The International Bureau of WIPO  
34, chemin des C. lombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Khemaïs BRAHMI

Telephone No. (41-22) 338.83.38





PATENT COOPERATION TREATY

担当者	G·M			



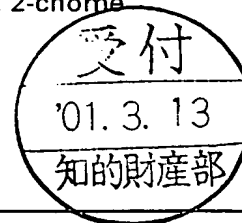
NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE  
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL  
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

TAKAHASHI, Shuichi  
Osaka Plant of Takeda Chemical  
Industries, Ltd.  
17-85, Jusohonmachi 2-chome  
Yodogawa-ku  
Osaka-shi  
Osaka 532-0024  
JAPON



Date of mailing (day/month/year) 01 March 2001 (01.03.01)		
Applicant's or agent's file reference 2629WO0P		IMPORTANT NOTICE
International application No. PCT/JP00/05524	International filing date (day/month/year) 18 August 2000 (18.08.00)	Priority date (day/month/year) 20 August 1999 (20.08.99)
Applicant TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. et al		

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:  
AU, KR, US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:  
AE, AG, AL, AM, AP, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EA, EE, EP, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, MZ, NO, NZ, OA, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UZ, VN, YU, ZA  
The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on  
01 March 2001 (01.03.01) under No. WO 01/14385

REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer J. Zahra Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	---



# PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

## PCT

### INFORMATION CONCERNING ELECTED OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

To:

TAKAHASHI, Shuichi  
Osaka Plant of Takeda Chemical  
Industries, Ltd.  
17-85, Jusohonmachi 2-chome  
Yodogawa-ku  
Osaka-shi  
Osaka 532-0024  
JAPON

<b>Date of mailing (day/month/year)</b> 01 March 2001 (01.03.01)		
<b>Applicant's or agent's file reference</b> 2629WOOP		<b>IMPORTANT INFORMATION</b>
<b>International application No.</b> PCT/JP00/05524	<b>International filing date (day/month/year)</b> 18 August 2000 (18.08.00)	<b>Priority date (day/month/year)</b> 20 August 1999 (20.08.99)
<b>Applicant</b> TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. et al		

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

AP : GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW  
 EP : AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE  
 National : AU,BG,CA,CN,CZ,IL,JP,KR,MN,NO,NZ,PL,RO,RU,SK,US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

EA : AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM  
 OA : BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG  
 National : AE,AG,AL,AM,AZ,BA,BB,BR,BY,BZ,CR,CU,DM,DZ,EE,GD,GE,HR,HU,ID,IN,  
 IS,KG,KZ,LC,LK,LR,LT,LV,MA,MD,MG,MK,MX,MZ,SG,SI,TJ,TM,TR,TT,UA,UZ,VN,YU,  
 ZA

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" **before the expiration of 30 months from the priority date** before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 36(3)(b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into the European regional phase is postponed **until 31 months from the priority date** for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

<p style="text-align: center;">The International Bureau of WIPO 34, chemin des Châmbettes 1211 Geneva 20, Switzerland</p> <p>Facsimile No. (41-22) 740.14.35</p>	<p>Authorized officer:</p> <p style="text-align: center;">J. Zahra</p> <p>Telephone No. (41-22) 338.83.38</p>
--	---



1

1

1

1

1

特許協力条約に基づく国際出願  
願 書

出願人は、この国際出願が特許協力条約に従って処理されることを請求する。

国際出願番号	受理官庁記入欄 PC1
国際出願日	18.8.00
(受付印)	受領印

出願人又は代理人の書類記号  
(希望する場合、最大12字)

2629WO0P

第 I 欄 発明の名称

ジヒドロベンゾフラン誘導体、その製造法及び剤

第 II 欄 出願人

氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

武田薬品工業株式会社  
TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.  
〒541-0045 日本国大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号  
1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi,  
OSAKA 541-0045 JAPAN

☐ この欄に記載した者は、  
発明者でもある。

電話番号:

ファクシミリ番号:

加入電信番号:

国籍 (国名): 日本国 Japan

住所 (国名): 日本国 Japan

この欄に記載した者は、次の指定国についての出願人である: ☐ すべての指定国 ☒ 米国を除くすべての指定国 ☐ 米国のみ ☐ 追記欄に記載した指定国

第 III 欄 その他の出願人又は発明者

氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

大川 滋紀 OHKAWA Shigenori  
〒569-1121 日本国大阪府高槻市真上町6丁目45番20号  
45-20, Makamicho 6-chome, Takatsuki-shi, OSAKA 569-1121 JAPAN

この欄に記載した者は、  
次に該当する:

☐ 出願人のみである。

☒ 出願人及び発明者である。

☐ 発明者のみである。  
(ここにレ印を付したときは、  
以下に記入しないこと)

国籍 (国名): 日本国 Japan

住所 (国名): 日本国 Japan

この欄に記載した者は、次の指定国についての出願人である: ☐ すべての指定国 ☐ 米国を除くすべての指定国 ☒ 米国のみ ☐ 追記欄に記載した指定国

☒ その他の出願人又は発明者が続葉に記載されている。

第 IV 欄 代理人又は共通の代表者、通知のあて名

次に記載された者は、国際機関において出願人のために行動する: ☒ 代理人 ☐ 共通の代表者

氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

11404 弁理士 高橋秀一 TAKAHASHI Shuichi  
〒532-0024 日本国大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号  
武田薬品工業株式会社大阪工場内  
c/o Osaka Plant of TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.  
17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi,  
OSAKA 532-0024 JAPAN

電話番号:

03-3278-2235

ファクシミリ番号:

03-3278-2222

加入電信番号:

☐ 通知のためのあて名: 代理人又は共通の代表者が選任されておらず、上記枠内に特に通知が送付されるあて名を記載している場合は、レ印を付す



第Ⅲ欄の続き その他の出願人又は発明者

この続葉を使用しないときは、この用紙を願書に含めないこと。

氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載;法人は公式の完全な名称を記載;あて名は郵便番号及び国名も記載)

橋本 忠俊 HASHIMOTO Tadatoshi  
〒567-0828 日本国大阪府茨木市舟木町 6 番 2 6 - 1 3 0 1  
6-26-1301, Funakicho, Ibaraki-shi, OSAKA 567-0828 JAPAN

この欄に記載した者は、次に該当する:

- ☐ 出願人のみである。  
☒ 出願人及び発明者である。  
☐ 発明者のみである。  
(ここにレ印を付したときは、以下に記入しないこと)

国籍 (国名): 日本国 Japan

住所 (国名): 日本国 Japan

この欄に記載した者は、次の指定国についての出願人である:

- ☐ すべての指定国 ☐ 米国を除くすべての指定国 ☒ 米国のみ ☐ 追記欄に記載した指定国

氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載;法人は公式の完全な名称を記載;あて名は郵便番号及び国名も記載)

塚本 徹哉 TSUKAMOTO Tetsuya  
〒674-0084 日本国兵庫県明石市魚住町西岡 2 3 7 6 番地の 7  
2376-7, Nishioka, Uozumicho, Akashi-shi, HYOGO 674-0084 JAPAN

この欄に記載した者は、次に該当する:

- ☐ 出願人のみである。  
☒ 出願人及び発明者である。  
☐ 発明者のみである。  
(ここにレ印を付したときは、以下に記入しないこと)

国籍 (国名): 日本国 Japan

住所 (国名): 日本国 Japan

この欄に記載した者は、次の指定国についての出願人である:

- ☐ すべての指定国 ☐ 米国を除くすべての指定国 ☒ 米国のみ ☐ 追記欄に記載した指定国

氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載;法人は公式の完全な名称を記載;あて名は郵便番号及び国名も記載)

この欄に記載した者は、次に該当する:

- ☐ 出願人のみである。  
☐ 出願人及び発明者である。  
☐ 発明者のみである。  
(ここにレ印を付したときは、以下に記入しないこと)

国籍 (国名):

住所 (国名):

この欄に記載した者は、次の指定国についての出願人である:

- ☐ すべての指定国 ☐ 米国を除くすべての指定国 ☐ 米国のみ ☐ 追記欄に記載した指定国

氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載;法人は公式の完全な名称を記載;あて名は郵便番号及び国名も記載)

この欄に記載した者は、次に該当する:

- ☐ 出願人のみである。  
☐ 出願人及び発明者である。  
☐ 発明者のみである。  
(ここにレ印を付したときは、以下に記入しないこと)

国籍 (国名):

住所 (国名):

この欄に記載した者は、次の指定国についての出願人である:

- ☐ すべての指定国 ☐ 米国を除くすべての指定国 ☐ 米国のみ ☐ 追記欄に記載した指定国

☐ その他の出願人又は発明者が他の続葉に記載されている。





第Ⅴ欄 国の指定

規則 4. 9(a)の規定に基づき次の指定を行う ☐ する口にレ印を付すこと; 少なくとも1つの口 ☐ を付すこと。

広域特許

- ☒ AP **ARIPO特許** : GH ガーナ Ghana, GM ガンビア Gambia, KE ケニア Kenya, LS レソト Lesotho, MW マラウイ Malawi, SD スーダン Sudan, SL シエラ・レオネ Sierra Leone, SZ スワジランド Swaziland, TZ タンザニア United Republic of Tanzania, UG ウガンダ Uganda, ZW ジンバブエ Zimbabwe, 及びハラレプロトコルと特許協力条約の締約国である他の国
- ☒ EA **ユーラシア特許** : AM アルメニア Armenia, AZ アゼルバイジャン Azerbaijan, BY ベラルーシ Belarus, KG キルギス Kyrgyzstan, KZ カザフスタン Kazakhstan, MD モルドヴァ Republic of Moldova, RU ロシア Russian Federation, TJ タジキスタン Tajikistan, TM トルクメニスタン Turkmenistan, 及びユーラシア特許条約と特許協力条約の締約国である他の国
- ☒ EP **ヨーロッパ特許** : AT オーストリア Austria, BE ベルギー Belgium, CH and LI スイス及びリヒテンシュタイン Switzerland and Liechtenstein, CY キプロス Cyprus, DE ドイツ Germany, DK デンマーク Denmark, ES スペイン Spain, FI フィンランド Finland, FR フランス France, GB 英国 United Kingdom, GR ギリシャ Greece, IE アイルランド Ireland, IT イタリア Italy, LU ルクセンブルグ Luxembourg, MC モナコ Monaco, NL オランダ Netherlands, PT ポルトガル Portugal, SE スウェーデン Sweden, 及びヨーロッパ特許条約と特許協力条約の締約国である他の国
- ☒ OA **OAPI特許** : BF ブルキナ・ファソ Burkina Faso, BJ ベナン Benin, CF 中央アフリカ Central African Republic, CG コンゴ Congo, CI コートジボアール Côte d'Ivoire, CM カメルーン Cameroon, GA ガボン Gabon, GN ギニア Guinea, GW ギニア・ビサウ Guinea-Bissau, ML マリ Mali, MR モーリタニア Mauritania, NE ニジェール Niger, SN セネガル Senegal, TD チャード Chad, TG トーゴ Togo, 及びアフリカ知的所有権機構のメンバー国と特許協力条約の締約国である他の国 (他の種類の保護又は取扱いを求める場合には点線の上に記載する)

国内特許 (他の種類の保護又は取扱いを求める場合には点線の上に記載する)

- |   |  |
|---|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> AE アラブ首長国連邦 United Arab Emirates            | <input type="checkbox"/> LU ルクセンブルグ Luxembourg   |
| <input type="checkbox"/> AL アルバニア Albania                                       | <input checked="" type="checkbox"/> LV ラトヴィア Latvia  |
| <input checked="" type="checkbox"/> AM アルメニア Armenia                            | <input checked="" type="checkbox"/> MA モロッコ Morocco  |
| <input type="checkbox"/> AT オーストリア Austria                                      | <input checked="" type="checkbox"/> MD モルドヴァ Republic of Moldova                                   |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU オーストラリア Australia                        | <input checked="" type="checkbox"/> MG マダガスカル Madagascar   |
| <input checked="" type="checkbox"/> AZ アゼルバイジャン Azerbaijan                      | <input checked="" type="checkbox"/> MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国 The former Yugoslav Republic of Macedonia |
| <input checked="" type="checkbox"/> BA ボスニア・ヘルツェゴヴィナ Bosnia and Herzegovina     | <input type="checkbox"/> MN モンゴル Mongolia  |
| <input checked="" type="checkbox"/> BB バルバドス Barbados                           | <input type="checkbox"/> MW マラウイ Malawi  |
| <input checked="" type="checkbox"/> BG ブルガリア Bulgaria                           | <input checked="" type="checkbox"/> MX メキシコ Mexico   |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR ブラジル Brazil                              | <input checked="" type="checkbox"/> NO ノールウェー Norway   |
| <input checked="" type="checkbox"/> BY ベラルーシ Belarus                            | <input checked="" type="checkbox"/> NZ ニュー・ジールランド New Zealand                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA カナダ Canada                               | <input checked="" type="checkbox"/> PL ポーランド Poland  |
| <input type="checkbox"/> CH and LI スイス及びリヒテンシュタイン Switzerland and Liechtenstein | <input type="checkbox"/> PT ポルトガル Portugal   |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN 中国 China                                 | <input checked="" type="checkbox"/> RO ルーマニア Romania   |
| <input checked="" type="checkbox"/> CR コスタリカ Costa Rica                         | <input checked="" type="checkbox"/> RU ロシア Russian Federation                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> CU キューバ Cuba                                | <input type="checkbox"/> SD スーダン Sudan   |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ チェコ Czech Republic                       | <input type="checkbox"/> SE スウェーデン Sweden  |
| <input type="checkbox"/> DE ドイツ Germany   | <input checked="" type="checkbox"/> SG シンガポール Singapore  |
| <input type="checkbox"/> DK デンマーク Denmark                                       | <input checked="" type="checkbox"/> SI スロヴェニア Slovenia   |
| <input checked="" type="checkbox"/> DM ドミニカ Dominica                            | <input checked="" type="checkbox"/> SK スロヴァキア Slovakia   |
| <input type="checkbox"/> EE エストニア Estonia                                       | <input type="checkbox"/> SL シエラ・レオネ Sierra Leone   |
| <input type="checkbox"/> ES スペイン Spain  | <input checked="" type="checkbox"/> TJ タジキスタン Tajikistan   |
| <input type="checkbox"/> FI フィンランド Finland                                      | <input checked="" type="checkbox"/> TM トルクメニスタン Turkmenistan                                       |
| <input type="checkbox"/> GB 英国 United Kingdom                                   | <input checked="" type="checkbox"/> TR トルコ Turkey  |
| <input type="checkbox"/> GD グレナダ Grenada  | <input checked="" type="checkbox"/> TT トリニダード・トバゴ Trinidad and Tobago                              |
| <input checked="" type="checkbox"/> GE グルジア Georgia                             | <input type="checkbox"/> TZ タンザニア United Republic of Tanzania                                      |
| <input type="checkbox"/> GH ガーナ Ghana   | <input checked="" type="checkbox"/> UA ウクライナ Ukraine   |
| <input type="checkbox"/> GM ガンビア Gambia   | <input type="checkbox"/> UG ウガンダ Uganda  |
| <input checked="" type="checkbox"/> HR クロアチア Croatia                            | <input checked="" type="checkbox"/> US 米国 United States of America                                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> HU ハンガリー Hungary                            | <input checked="" type="checkbox"/> UZ ウズベキスタン Uzbekistan  |
| <input checked="" type="checkbox"/> ID インドネシア Indonesia                         | <input checked="" type="checkbox"/> VN ヴィエトナム Viet Nam   |
| <input checked="" type="checkbox"/> IL イスラエル Israel                             | <input checked="" type="checkbox"/> YU ユーゴスラヴィア Yugoslavia   |
| <input checked="" type="checkbox"/> IN インド India                                | <input checked="" type="checkbox"/> ZA 南アフリカ共和国 South Africa                                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> IS アイスランド Iceland                           | <input type="checkbox"/> ZW ジンバブエ Zimbabwe   |
| <input checked="" type="checkbox"/> JP 日本 Japan                                 |  |
| <input type="checkbox"/> KE ケニア Kenya   |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> KG キルギス Kyrgyzstan                          |  |
| <input type="checkbox"/> KP 北朝鮮 Democratic People's Republic of Korea           |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> KR 韓国 Republic of Korea                     |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> KZ カザフスタン Kazakhstan                        |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> LC セント・ルシア Saint Lucia                      |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> LK スリ・ランカ Sri Lanka                         |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> LR リベリア Liberia                             |  |
| <input type="checkbox"/> LS レソト Lesotho   |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> LT リトアニア Lithuania                          |  |

以下の口は、この様式の施行後に特許協力条約の締約国となった国を指定 (国内特許のために) するためのものである

- ☒ DZ アルジェリア Democratic People's Republic of Algeria
- ☒ AG アンティグア・バーブーダ Antigua and Barbuda
- ☒ MZ モザンビーク Mozambique
- ☒ BZ ベリーズ Belize

確認の指定の宣言: 出願人は、上記の指定に加えて、規則 4. 9(b)の規定に基づき、特許協力条約の下で認められる他の全ての国の指定を行う。ただし、この宣言から除く旨の表示を追記欄にした国は、指定から除かれる。出願人は、これらの追加される指定が確認を条件としていること、並びに優先日から15月が経過する前にその確認がなされない指定は、この期間の経過時に、出願人によって取り下げられたものとみなされることを宣言する。(指定の確認(料金を含む)は、優先日から15月以内に受理官庁へ提出しなければならない。)



追記欄

この追記欄を使用しないときは、この用紙を願書に含めないこと。

1. 全ての情報を該当する欄の中に記載できないとき。

この場合は、「第何欄....の続き」(欄番号を表示する) と表示し、記載できない欄の指示と同じ方法で情報を記載する。; 特に、

(i) 出願人又は発明者として3人以上いる場合で、「続葉」を使用できないとき。

この場合は、「第Ⅲ欄の続き」と表示し、第Ⅲ欄で求められている同じ情報を、それぞれの者について記載する。

(ii) 第Ⅱ欄又は第Ⅲ欄の枠の中で、「追記欄に記載した指定国」にレ印を付しいるとき。

この場合は、「第Ⅱ欄の続き」、「第Ⅲ欄の続き」又は「第Ⅱ欄及び第Ⅲ欄の続き」と記載し、該当する出願人の氏名(名称)を表示し、それぞれの氏名(名称)の次にその者が出願人となる指定国(広域特許の場合は、ARIPO特許・ユーラシア特許・ヨーロッパ特許・OAPI特許)を記載する。

(iii) 第Ⅱ欄又は第Ⅲ欄の枠の中で、発明者又は発明者及び出願人である者が、すべての指定国のための又は米国のための発明者ではないとき。

この場合は、「第Ⅱ欄の続き」、「第Ⅲ欄の続き」又は「第Ⅱ欄及び第Ⅲ欄の続き」と記載し、該当する発明者の氏名を表示し、その者が発明者である指定国(広域特許の場合は、ARIPO特許・ユーラシア特許・ヨーロッパ特許・OAPI特許)を記載する。

(iv) 第Ⅳ欄に示す代理人以外に代理人がいるとき。

この場合は、「第Ⅳ欄の続き」と表示し、第Ⅳ欄で求められている同じ情報を、それぞれの代理人について記載する。

(v) 第Ⅴ欄において指定国又はOAPI特許が、「追加特許」又は「追加証」を伴うとき、又は、米国が「継続」又は「一部継続」を伴うとき。

この場合は、「第Ⅴ欄の続き」及び該当するそれぞれの指定国又はOAPI特許を表示し、それぞれの指定国又はOAPI特許の後に、原特許又は原出願の番号及び特許付与日又は原出願日を記載する。

(vi) 第Ⅵ欄において優先権を主張する先の出願が4件以上あるとき。

この場合は、「第Ⅵ欄の続き」と表示し、第Ⅵ欄で求められている同じ情報を、それぞれの先の出願について記載する。

(vii) 第Ⅵ欄において先の出願がARIPOの特許出願であるとき。

この場合は、「第Ⅵ欄の続き」と表示し、その先の出願に対応する項目の番号を特定して、更に、その先の出願を行った工業所有権の保護のためのパリ条約同盟国の少なくとも1ヶ国を表示する。

2. 出願人が、第Ⅴ欄における確認の指定の宣言に関し、その宣言からいずれかの国を除くことを希望するとき。

この場合は、「確認の指定の宣言から、以下の指定国を除く」と記載し、除かれる国名又は2文字の国コードを表示する。

3. 出願人が、指定官庁について不利にならない開示又は新規性の喪失についての例外に関する国内法の適用を請求するとき。

この場合は、「不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する陳述」と表示し、以下にその内容を記述する。

「第Ⅳ欄の続き」

11045 弁理士 内山 務 UCHIYAMA Tsutomu

〒532-0024 日本国大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号  
武田薬品工業株式会社大阪工場内

c/o Osaka Plant of TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.  
17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi,  
OSAKA 532-0024 JAPAN



# 第VI欄 優先権主張

他の優先権の主張(先の出願)が追記欄に記載されている

先の出願日 (日. 月. 年)	先の出願番号	先の出願		
		国内出願 : 国 名	広域出願 : *広域官庁名	国際出願 : 受理官庁名
(1) 20. 08. 99	平成11年特許願 第234719号	日本国 Japan		
(2)				
(3)				

☒ 上記 ( ) の番号の先の出願(ただし、本国際出願が提出される受理官庁に対して提出されたものに限り)のうち、次の ( ) の番号のものについては、出願書類の認証謄本を作成し国際事務局へ送付することを、受理官庁(日本国特許庁の長官)に対して請求している。

(1)

\*先の出願が、ARIPOの特許出願である場合には、その先の出願を行った工業所有権の保護のためのパリ条約同盟国の少なくとも1ヶ国を追記欄に表示しなければならない(規則4.10(b)(ii))。追記欄を参照。

## 第VII欄 国際調査機関

国際調査機関 (ISA) の選択

先の調査結果の利用請求; 当該調査の照会  
(先の調査が、国際調査機関によって既に実施又は請求されている場合)

出願日 (日. 月. 年)

出願番号

国名 (又は広域官庁)

ISA/JP

## 第VIII欄 照合欄 ; 出願の言語

この国際出願の用紙の枚数は次のとおりである。

願書 . . . . . 5 枚  
明細書 (配列表を除く) . . . . . 98 枚  
請求の範囲 . . . . . 7 枚  
要約書 . . . . . 1 枚  
図面 . . . . . 0 枚  
明細書の配列表 . . . . . 0 枚  
合計 . . . . . 111 枚

この国際出願には、以下にチェックした書類が添付されている。

- ☒ 手数料計算用紙
- ☐ 納付する手数料に相当する特許印紙を貼付した書面
- ☐ 国際事務局の口座への振込みを証明する書面
- ☒ 別個の記名押印された委任状
- ☒ 包括委任状の写し
- ☐ 記名押印 (署名) の説明書
- ☐ 優先権書類 (上記第VI欄の ( ) の番号を記載する):
- ☐ 国際出願の翻訳文 (翻訳に使用した言語名を記載する):
- ☐ 寄託した微生物又は他の生物材料に関する書面
- ☐ ヌクレオチド及び/又はアミノ酸配列表 (フレキシブルディスク)
- ☐ その他 (書類名を詳細に記載する):

要約書とともに提示する 図面:

本国際出願の使用言語名:

日本語

## IX欄 提出者の記名押印

各人の氏名 (名称) を記載し、その次に押印する。

高橋 秀一



内山 務



1. 国際出願として提出された書類の実際の受理の日		2. 図面	
3. 国際出願として提出された書類を補完する書類又は図面であって その後期間内に提出されたものの実際の受理の日 (訂正日)		<input type="checkbox"/> 受理された	
4. 特許協力条約第11条(2)に基づく必要な補完の期間内の受理の日		<input type="checkbox"/> 不足図面がある	
5. 出願人により特定された 国際調査機関	ISA / JP	6. <input type="checkbox"/> 調査手数料未払いにつき、国際調査機関に 調査用写しを送付していない	

## 国際事務局記入欄

記録原本の受理の日

様式 PCT/RO/101 (最終用紙) (1998年7月:再版2000年1月)



## 国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)  
〔PCT18条、PCT規則43、44〕

出願人又は代理人 の書類記号 2629WOOP	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220) 及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO0/05524	国際出願日 (日.月.年) 18.08.00	優先日 (日.月.年) 20.08.99
出願人(氏名又は名称)  武田薬品工業株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 4 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

## 1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☒ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 \_\_\_\_\_ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。









## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>7</sup> C07D491/048, A61K31/407, 31/454, 31/55,  
A61P9/10, 25/28, 25/16, 13/02, 9/08

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>7</sup> C07D491/048, A61K31/407, 31/454, 31/55,  
A61P9/10, 25/28, 25/16, 13/02, 9/08

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X - A	EP, 638571, A1 (Kowa Co. Ltd.), 15.2月.1995 (15.02.95), 本願で引用, 請求の範囲, p.16 Method 6, p.33 Ex.28,29 参照 & WO, 93/22317, A1 & US, 5576324, A	1,6-10,18-20  2-5,11-17, 21-25,30-33
A	WO, 97/32871, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 12.9月.1997 (12.09.97), 本願で引用, 請求の範囲, p.136 Reaction Process 6, p.246 Table 2 参照 & JP, 10-287665, A & JP, 11-152281, A & EP, 885210, A	1-25,30-33

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

22.11.00

国際調査報告の発送日

05.12.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

新留 豊



4C

9639

電話番号 03-3581-1101 内線 3452



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Dufresne, Claude, et al., 'The synthesis of phenylhydrazines from bis(2,2,2-trichloroethyl)azodicarboxylates and electron-rich arenes' Synth. Commun. (1997), Vol.27, No.20, p.3613-3624, 化合物21参照	1-25, 30-33
A	Macro, John E., et al., 'The synthesis of pyrano[3,2-e]indoles and pyrano[2,3-f]indoles as rotationally restricted phenolic analogs of the neurotransmitter serotonin' Tetrahedron (1992), 48(6), 1039-52, 化合物16a参照	1-25, 30-33



(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001年3月1日 (01.03.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/14385 A1

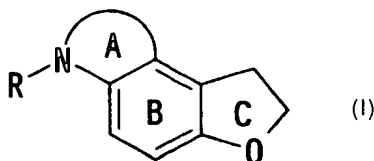
- (51) 国際特許分類: C07D 491/048, A61K 31/407, 31/454, 31/55, A61P 9/10, 25/28, 25/16, 13/02, 9/08
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/05524
- (22) 国際出願日: 2000年8月18日 (18.08.2000)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願平11/234719 1999年8月20日 (20.08.1999) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 大川滋紀 (OHKAWA, Shigenori) [JP/JP]; 〒569-1121 大阪府高槻市真上町6丁目45番20号 Osaka (JP). 橋本忠俊 (HASHIMOTO, Tadatoshi) [JP/JP]; 〒567-0828 大阪府茨木市舟木町6番26-1301 Osaka (JP). 塚本徹哉 (TSUKAMOTO, Tetsuya) [JP/JP]; 〒674-0084 兵庫県明石市魚住町西岡2376番地の7 Hyogo (JP).
- (74) 代理人: 弁理士 高橋秀一, 外 (TAKAHASHI, Shuichi et al.); 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, MZ, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: DIHYDROBENZOFURAN DERIVATIVES, PROCESS FOR THE PREPARATION THEREOF AND AGENTS

(54) 発明の名称: ジヒドロベンゾフラン誘導体、その製造法及び剤



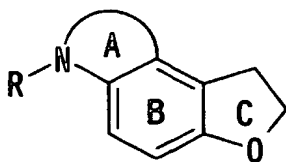
(57) Abstract: Compounds represented by general formula (I) or salts thereof exhibit excellent inhibitory activity against the formation of peroxylipid and are useful as inhibitors against the formation thereof wherein A is a nonaromatic five- to seven-membered nitrogenous heterocycle which may be additionally substituted; B is a benzene ring which may be additionally substituted; C is a dihydrofuran ring which may be additionally substituted; and R is hydrogen or acyl, provided that: (1) when A is a nonaromatic five-membered nitrogenous ring substituted with a group represented by the general formula:  $-(CH_2)_m-N(R'')-C(=O)-R'$  (wherein R' is an optionally substituted hydrocarbon group, optionally substituted amino, or an optionally substituted heterocyclic group; R'' is hydrogen or an optionally substituted hydrocarbon group; and m is an integer of 1 to 4), B is an additionally substituted benzene ring, and (2) when A is a nonaromatic six-membered nitrogenous oxo heterocycle, B is a wholly substituted benzene ring.

[続葉有]



(57) 要約:

式



〔式中、A環は更に置換基を有していてもよい非芳香族5ないし7員含窒素複素環を、B環は更に置換基を有していてもよいベンゼン環を、C環は更に置換基を有していてもよいジヒドロフラン環を、Rは水素原子又はアシル基を示す。但し、①A環が式 $-(CH_2)_m-N(R'')-C(=O)-R'$ （式中、 $R'$ は置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基又は置換基を有していてもよい複素環基を、 $R''$ は水素原子又は置換基を有していてもよい炭化水素基を、 $m$ は1ないし4の整数を示す）で表される基で置換された非芳香族5員含窒素複素環であるとき、B環は更に置換基を有するベンゼン環を、②A環がオキソで置換された非芳香族6員含窒素複素環であるとき、B環は全置換されたベンゼン環を示す。〕で表される化合物又はその塩は、優れた過酸化脂質生成抑制作用を有し、過酸化脂質生成抑制剤として有用である。



## 明細書

ジヒドロベンゾフラン誘導体、その製造法及び剤

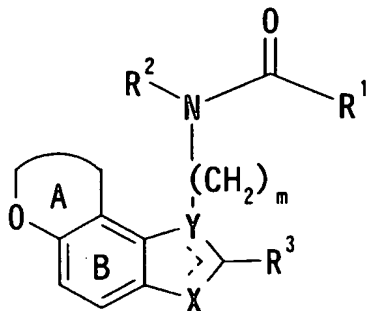
## 5 技術分野

本発明は、優れた過酸化脂質生成抑制作用を有する新規ジヒドロベンゾフラン誘導体、その製造法及びそれを含有する医薬に関する。

## 背景技術

- 10 生体内での活性酸素種の生成及びそれに伴う過酸化脂質の生成が、膜障害や酵素障害を介して生体に種々の悪影響を及ぼすことが明らかになるにつれて、過酸化脂質生成抑制剤の医薬への応用が種々試みられるようになってきた。現在、医薬分野で用いられる過酸化脂質生成抑制剤としては、主としてビタミンC、ビタミンE及びβ-カロテン等の天然抗酸化物の誘導体及びフェノール誘導体が知ら
- 15 れているが（福沢健治著、日本臨床46巻、2269～2276頁、1988年、及び Sies, H., Stahl, W., Sundquist, A. R., Ann. N. Acad. Sci., 669巻, 7-20, 1992年）、これらは作用が不十分であったり、副作用が認められる等、実用的に必ずしも満足できるものではない。

- 一方、フロ[3, 2-]インドール誘導体として、WO 97/32871に、優れた
- 20 メラトニン受容体親和性を有する式

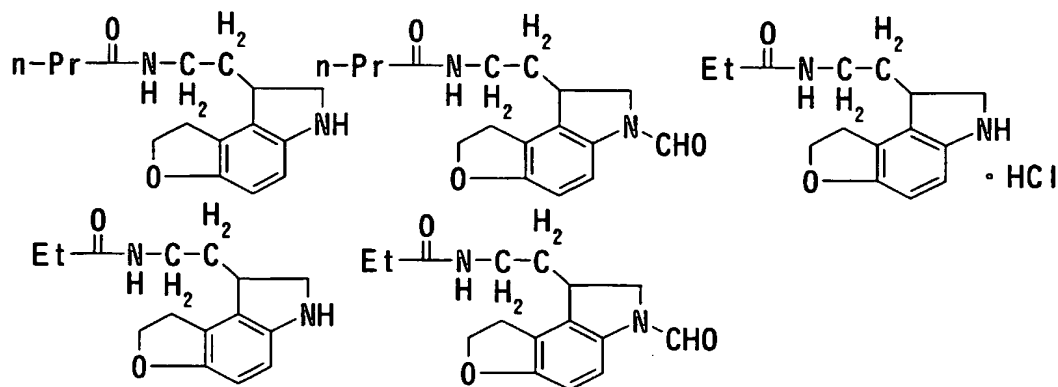


〔式中、 $R^1$ は置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基又は置換基を有していてもよい複素環基、 $R^2$ は水素原子又は置換基を有していてもよい炭化水素基、 $R^3$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭

化水素基又は置換基を有していてもよい複素環基、XはCHR<sup>4</sup>、NR<sup>4</sup>、O又はS（R<sup>4</sup>は水素原子又は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す）、YはC、CH又はN（但し、XがCH<sub>2</sub>を示す場合、YはC又はCHである）、

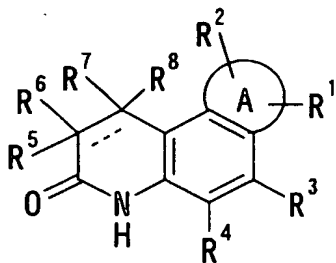
— は単結合又は二重結合、

- 5 A環は置換基を有していてもよい5ないし7員の酸素原子を含む複素環、B環は置換基を有していてもよいベンゼン環、及びmは1ないし4の整数を示す。〕で表される化合物又はその塩が、具体的な化合物として



等が記載されている。

- 10 WO 93 / 2 2 3 1 7 には、心疾患治療剤として有用であるとして式



〔式中、A環：フラン環、ジヒドロフラン環又はジオキサラン環を表す。

R<sup>1</sup>：ヒドロキシ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、アルケニル基、ホルミル基、シアノ基、置換基を有していてもよいアルキル基、又は—C(=N—R<sup>10</sup>)—R<sup>9</sup>（ここで、R<sup>9</sup>：アミノ基又はアルキル基、R<sup>10</sup>：水素原子又はヒドロキシ基）を示す。

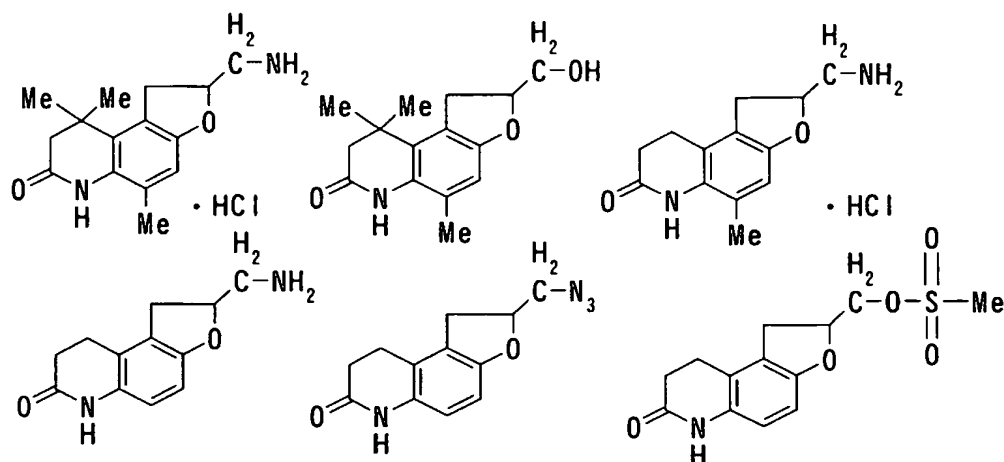
R<sup>2</sup>：同一又は異なって水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、アルケニル基、アシル基又は水酸基を示す。

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>：同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよ

いアルキル基、置換基を有していてもよいアミノ基、アルコキシ基、アルキルチオ基、カルボキシル基、アシル基、カルバモイル基、シアノ基又はニトロ基を示す。

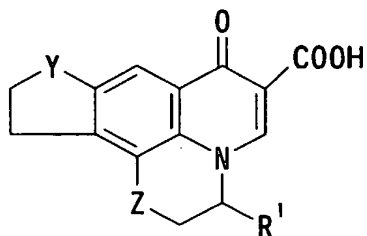
$R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ : 同一又は異なって水素原子又はアルキル基を示す。

- 5 ----- :  $R^5$  及び  $R^8$  によって形成される二重結合が存在してもよいことを示す。〕で表されるキノリン誘導体又はその医学的に許容される塩が、具体的な化合物として

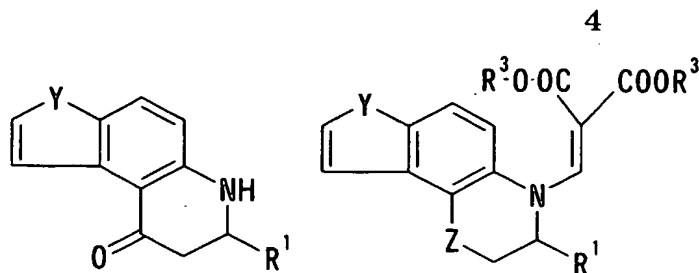


が記載されている。

- 10 特開昭 5 4 - 1 6 3 5 9 8 には、抗菌作用を有するとして式



〔式中、YはO又はSを、Zは $-CH_2-$ 又は $-CO-$ を、 $R^1$ は水素又は低級アルキル基を示す。〕で表される2, 3-ジヒドロ又は2, 3, 10, 11-テトラヒドロ-7-オキソ-1H, 7H-フロ又はチエノ〔2, 3-g〕ピリド〔3, 2, 1-i, j〕キノリン-6-カルボン酸誘導体又はその塩が、その合成中間体として

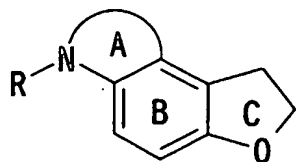


〔式中、 $R^3$ は低級アルキル基を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物等が記載されている。

- 優れた抗酸化作用に基づいた過酸化脂質生成抑制作用を有し、薬物動態に優れた過酸化脂質生成抑制剤（抗酸化剤）は、中枢神経系の疾患や障害（例えば虚血性の中枢神経障害（例、脳梗塞、脳出血、脳浮腫等）、中枢神経損傷（例、頭部外傷、脊髄損傷、むち打ち症等）、神経変性疾患（例、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症等）、血管性痴呆（例、多発性梗塞性痴呆、ピンスワンガー病等）、躁鬱病、鬱病、精神分裂病、慢性疼痛、三叉神経痛、偏頭痛等）、循環器系の疾患や障害（例えば虚血性心疾患（例、心筋梗塞、狭心症等）、動脈硬化、P T C A（percutaneous transluminal coronary angioplasty: 経皮経管冠動脈形成術）後の動脈再狭窄、下部尿路の疾患や障害（例、排尿障害、尿失禁）等）、糖尿病性神経症等の予防治療に優れた効果を期待することができる。
- 15 しかしながら、現状では十分満足できるものが見い出されていないため、優れた過酸化脂質生成抑制作用を有し、医薬品として十分満足のできる化合物の開発が切望されている。

#### 発明の開示

- 20 本発明者らは、優れた過酸化脂質生成抑制作用を有する化合物につき種々検討した結果、ジヒドロベンゾフラン環の4位及び5位に含窒素非芳香族複素環が縮合していることに化学構造上の特徴を有する式

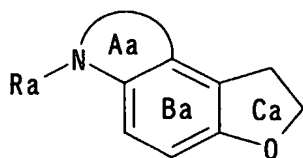


〔式中、A環は更に置換基を有していてもよい非芳香族5ないし7員含窒素複素

環を、B環は更に置換基を有していてもよいベンゼン環を、C環は更に置換基を有していてもよいジヒドロフラン環を、Rは水素原子又はアシル基を示す。但し、

①A環が式 $-(CH_2)_m-N(R'')-C(=O)-R'$ （式中、 $R'$ は置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基又は置換基を有し

- 5 ていてもよい複素環基を、 $R''$ は水素原子又は置換基を有していてもよい炭化水素基を、 $m$ は1ないし4の整数を示す)で表される基で置換された非芳香族5員含窒素複素環であるとき、B環は更に置換基を有するベンゼン環を、②A環がオキソで置換された非芳香族6員含窒素複素環であるとき、B環は全置換されたベンゼン環を示す。)で表される化合物又はその塩(以下、化合物(I)と略記する場合がある)を初めて合成し、これらの新規化合物が予想外にもその特異な化学構造に基づいて優れた過酸化脂質生成抑制作用を示すこと、更に化合物(I)を含む式



- 15 [式中、Aa環は更に置換基を有していてもよい非芳香族5ないし7員含窒素複素環を、Ba環は更に置換基を有していてもよいベンゼン環を、Ca環は更に置換基を有していてもよいジヒドロフラン環を、Raは水素原子又はアシル基を示す。)で表される化合物又はその塩(以下、化合物(I')と略記する場合がある)も優れた過酸化脂質生成抑制作用を有し、臨床上用いられる医薬品として優れた効果、性質を有することを見出し、これらに基づいて本発明を完成した。

20 即ち、本発明は、

(1) 化合物(I)、

(2) A環が置換基を有していてもよい炭化水素基で更に置換されていてもよい非芳香族5ないし7員含窒素複素環である前記(1)記載の化合物、

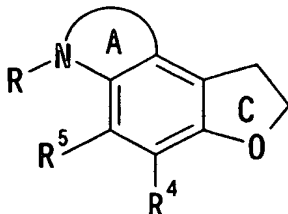
- (3) A環が置換基を有していてもよい低級アルキル基で更に置換されていてもよい非芳香族5ないし7員含窒素複素環である前記(1)記載の化合物、

(4) A環が低級アルキル基で更に置換されていてもよい非芳香族5ないし7員含窒素複素環である前記(1)記載の化合物、

(5) A環が低級アルキル基で更に置換されていてもよい非芳香族5員含窒素複素環である前記(1)記載の化合物、

(6) B環が全置換されたベンゼン環である前記(1)記載の化合物、

(7) 式



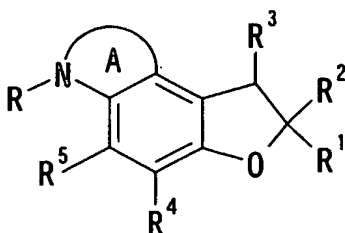
[式中、 $R^4$ 及び $R^5$ は同一又は異なってそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、又は酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を介していてもよく置換基を有していてもよい炭化水素基を、他の記号は前記(1)記載と同意義を示す。但し、 $R^4$ 及び $R^5$ は両方が同時に水素原子を示さない。]で表される

10 化合物又はその塩である前記(1)記載の化合物、

(8)  $R^4$ 及び $R^5$ が同一又は異なってそれぞれ低級アルキル基又は低級アルコキシ基である前記(7)記載の化合物、

(9)  $R^4$ 及び $R^5$ がそれぞれ低級アルキル基である前記(7)記載の化合物、

(10) 式



[式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は同一又は異なってそれぞれ水素原子、カルボキシル基又は置換基を有していてもよい炭化水素基を、 $R^3$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよいアミノ基を、他の記号は前記

(7)記載と同意義を示す。]で表される化合物又はその塩である前記(1)記載の化合物、

(11)  $R^1$ が低級アルキル基で、 $R^2$ がハロゲン原子、ヒドロキシまたは置換基を有していてもよい環状アミノ基で置換されていてもよい低級アルキル基で、 $R^3$ が水素原子または置換基を有していてもよいフェニル基である前記(10)記

載の化合物、

- (12)  $R^1$ が低級アルキル基で、 $R^2$ がハロゲン原子、ヒドロキシまたは置換基を有していてもよい環状アミノ基で置換されていてもよい低級アルキル基で、 $R^3$ が水素原子または置換基を有していてもよいフェニル基で、 $R^4$ 及び $R^5$ がそれぞれ低級アルキル基で、A環が低級アルキル基で更に置換されていてもよい非芳香族5ないし7員含窒素複素環である前記(10)記載の化合物、

- (13)  $R^1$ が低級アルキル基で、 $R^2$ がハロゲン原子、ヒドロキシまたは置換基を有していてもよい環状アミノ基で置換されていてもよい低級アルキル基で、 $R^3$ が水素原子または置換基を有していてもよいフェニル基で、 $R^4$ 及び $R^5$ がそれぞれ低級アルキル基で、A環が低級アルキル基で更に置換されていてもよい非芳香族5員含窒素複素環である前記(10)記載の化合物、

(14) 1,6,7,8-テトラヒドロ-2,2,4,5-テトラメチル-1-(4-メチルフェニル)-2H-フロ[3,2-e]インドールまたはその塩である前記(1)記載の化合物、

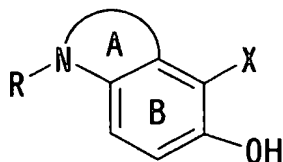
- (15) (15) 1,6,7,8-テトラヒドロ-2,4,5-トリメチル-2-[(4-フェニルピペリジノ)メチル]-2H-フロ[3,2-e]インドールまたはその塩である前記(1)記載の化合物、

(16) 1,6,7,8-テトラヒドロ-2,4,5,7,7-ペンタメチル-2-[(4-フェニルピペリジノ)メチル]-2H-フロ[3,2-e]インドールまたはその塩である前記(1)記載の化合物、

- (17) N-(ジフェニルメチル)-1-[(1,6,7,8-テトラヒドロ-2,4,5,7,7-ペンタメチル-2H-フロ[3,2-e]インドール-2-イル)メチル]-4-ピペリジンアミンまたはその塩である前記(1)記載の化合物、

(18) 化合物(I)のプロドラッグ、

(19) 式



- 25 [式中、Xは置換基を有していてもよいアリル基を、他の記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物又はその塩のB環上の置換基Xとヒドロキシ基を閉環することを特徴とする化合物(I)の製造法、

(20) 化合物(I)又はそのプロドラッグを含有することを特徴とする医薬組成物、

(21) 脳血管障害、頭部外傷又は神経変性疾患の予防治療剤である前記(20)記載の組成物、

5 (22) 神経変性疾患がパーキンソン病又はアルツハイマー病である前記(21)記載の組成物、

(23) 化合物(I')又はそのプロドラッグを含有することを特徴とする排尿障害又は尿失禁の予防治療剤、

10 (24) 化合物(I')又はそのプロドラッグを含有することを特徴とする経皮経管冠動脈形成後の再狭窄の予防治療剤、

(25) 化合物(I')又はそのプロドラッグを含有することを特徴とする過酸化脂質生成抑制剤、

(26) 哺乳動物に対して化合物(I)又はそのプロドラッグを含有することを特徴とする脳血管障害、頭部外傷又は神経変性疾患の予防または治療方法、

15 (27) 哺乳動物に対して化合物(I')又はそのプロドラッグを含有することを特徴とする排尿障害又は尿失禁の予防または治療方法、

(28) 哺乳動物に対して化合物(I')又はそのプロドラッグを含有することを特徴とする経皮経管冠動脈形成後の再狭窄の予防または治療方法、

20 (29) 哺乳動物に対して化合物(I')又はそのプロドラッグを有効量投与することを特徴とする過酸化脂質の生成を抑制する方法、

(30) 脳血管障害、頭部外傷又は神経変性疾患の予防治療剤を製造するための化合物(I)又はそのプロドラッグの使用、

(31) 排尿障害又は尿失禁の予防治療剤を製造するための化合物(I')又はその塩又はそのプロドラッグの使用、

25 (32) 経皮経管冠動脈形成後の再狭窄の予防治療剤を製造するための化合物(I')又はその塩又はそのプロドラッグの使用、及び

(33) 過酸化脂質生成抑制剤を製造するための化合物(I')又はそのプロドラッグの使用等に関する。

本明細書中で用いられる用語「置換基を有していてもよい炭化水素基」におけ



る「炭化水素基」としては、例えば鎖状又は環状炭化水素基（例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキル等）等が挙げられる。このうち、以下のような炭素数 1 ないし 16 個の鎖状又は環状炭化水素基等が好ましい。

- 5 (i) 低級アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル等）、
- (ii) 低級アルケニル（例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニル等の $C_{2-6}$ アルケニル等）、
- 10 (iii) 低級アルキニル（例えば、エチニル、1-プロピニル、プロパルギル、ブチニル、1-ヘキシニル等の $C_{2-6}$ アルキニル等）、
- (iv)  $C_{3-6}$ シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等）、
- (v)  $C_{6-14}$ アリール（例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニリル、2-アンスリル等、好ましくはフェニル等）、
- 15 (vi)  $C_{7-16}$ アラルキル（例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル等、好ましくはベンジル等）。
- 20 該「炭化水素基」が有していてもよい「置換基」としては、例えば(1)ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、(2)ハロゲン化されていてもよい低級アルキル、(3)低級アルケニル（例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニル等の $C_{2-6}$ アルケニル等）、(4)低級アルキニル（例えば、エチニル、1-プロピニル、プロパルギル、ブチニル、1-ヘキシニル等の $C_{2-6}$ アルキニル等）、(5)シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の $C_{3-6}$ シクロアルキル等）、
- 25 (6)アリール（例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニリル、2-アンスリル等の $C_{6-10}$ アリール等）、(7)アラルキル（例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,

- 2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル等の $C_{7-11}$ アラルキル等)、(8)ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ、(9)アリールオキシ(例えば、フェノキシ等の $C_{6-10}$ アリールオキシ等)、(10)低級アルカノイル(例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、
- 5 イソブチリル等の $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル等)、(11)アリールカルボニル(例えば、ベンゾイル、ナフトイル等の $C_{6-10}$ アリール-カルボニル)、(12)低級アルカノイルオキシ(例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ等の $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ等)、(13)アリールカルボニルオキシ(例えば、ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシ等の $C_{6-10}$ アリール-カルボニルオキシ等)、(14)カルボキシル、(15)低級アルコキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等の $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル等)、(16)カルバモイル、チオカルバモイル、(17)モノ-低級アルキルカルバモイル(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等のモノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル等)、(18)ジ-低級アルキルカルバモイル(例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等のジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル等)、(19) $C_{6-10}$ アリール-カルバモイル(例えば、フェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイル等)、(20)アミジノ、(21)イミノ、(22)アミノ、(23)モノ-低級アルキルアミノ(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ等のモノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ等)、(24)ジ-低級アルキルアミノ(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ等のジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ等)、(25)アルキレンジオキシ(例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等の $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ等)、(26)ヒドロキシ、(27)ニトロ、(28)シアノ、(29)メルカプト、(30)スルホ、(31)スルフィノ、(32)ホスホノ、(33)スルファモイル、(34)モノ-低級アルキルスルファモイル(例えば、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、プロピルスルファモイル、イソプロピルスルファモイル、ブチルスルファモイル等のモノ- $C_{1-6}$ アルキルスルファモイル

- 等)、(35)ジ低級アルキルスルファモイル(例えば、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル、ジプロピルスルファモイル、ジブチルスルファモイル等のジ-C<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイル等)、(36)ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオ、(37)アリールチオ(例えば、フェニルチオ、ナフチルチオ等のC<sub>6-10</sub>アリールチオ等)、(38)低級アルキルスルフィニル(例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル等のC<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル等)、(39)アリールスルフィニル(例えば、フェニルスルフィニル、ナフチルスルフィニル等のC<sub>6-10</sub>アリールスルフィニル等)、(40)低級アルキルスルホニル(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル等のC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル等)、(41)アリールスルホニル(例えば、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル等のC<sub>6-10</sub>アリールスルホニル等)、(42)置換基を有していてもよい複素環基、(43)オキソ等が挙げられる。置換基が(25)アルキレンジオキシである場合は、隣接する2個の炭素原子とともに環を形成することが望ましい。
- 15 「炭化水素基」の置換基としての「(2)ハロゲン化されていてもよい低級アルキル」としては、例えば1ないし3個のハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよい低級アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1-6</sub>アルキル等)等が挙げられ、具体例としては、メチル、
- 20 クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブromoエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフル
- 25 ルオロヘキシル等、好ましくはメチル等が挙げられる。

「炭化水素基」の置換基としての「(8)ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ」としては、例えば1ないし3個のハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよい低級アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、

tert-ブトキシ等のC<sub>1-6</sub>アルコキシ等)等が挙げられ、具体例としては、例えば  
メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2  
-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4  
-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキ  
5 シルオキシ等が挙げられる。

「炭化水素基」の置換基としての「(36)ハロゲン化されていてもよい低級アル  
キルチオ」としては、例えば1ないし3個のハロゲン原子(例えば、フッ素、塩  
素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよい低級アルキルチオ(例えば、メチルチ  
10 オ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチ  
オ、tert-ブチルチオ等のC<sub>1-6</sub>アルキルチオ)等が挙げられ、具体例としては、  
メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プ  
ロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチ  
オ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等が挙げられる。

「炭化水素基」の置換基としての「(42)置換基を有していてもよい複素環基」  
15 としては、本明細書中で用いられる用語「置換基を有していてもよい複素環基」  
と同様のものが挙げられる。

本明細書中で用いられる用語「置換基を有していてもよい複素環基」における  
「複素環基」としては、環系を構成する原子(環原子)として、酸素原子、硫黄  
原子及び窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種(好ましくは1又は2  
20 種)を少なくとも1個(好ましくは1ないし4個、更に好ましくは1又は2個)  
含む芳香族複素環基、飽和若しくは不飽和の非芳香族複素環基等が挙げられる。

該「芳香族複素環基」としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサ  
ゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラ  
ゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4  
25 -オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チア  
ジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-  
トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジ  
ニル、トリアジニル等の5又は6員の芳香族単環式複素環基及び、例えばベンゾ  
フラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、

- 1 H-インダゾリル、ベンズインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾ  
イソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1 H-ベ  
ンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キ  
ノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カル  
5 バゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジ  
ニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニ  
ル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、  
ピロロ〔1, 2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ  
〔1, 2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-b〕  
10 ピリダジニル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4,  
3-a〕ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-b〕ピリダジニル、1, 2,  
4, 5-テトラヒドロ-3 H-3-ベンズアゼピン-3-イル等の8ないし12  
員の芳香族縮合複素環基（好ましくは、前記した5又は6員の芳香族単環式複素  
環基がベンゼン環と縮合した複素環又は前記した5又は6員の芳香族単環式複素  
15 環基の同一又は異なった複素環2個が縮合した複素環）等が挙げられる。

- 該「非芳香族複素環基」としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキ  
セタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペ  
リジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニ  
ル等の3ないし8員（好ましくは5又は6員）の飽和若しくは不飽和（好ましく  
20 は飽和）の非芳香族複素環基等が挙げられる。

- 該「複素環基」が有していてもよい「置換基」としては、例えば(1)置換基を有  
していてもよいアルキル基、(2)置換基を有していてもよいアミノ基、(3)置換基  
を有していてもよいアリール基、(4)置換基を有していてもよいシクロアルケニル  
基、(5)置換基を有していてもよいシクロアルキル基、(6)置換基を有していても  
25 よいアルケニル基、(7)置換基を有していてもよいアルキニル基、(8)置換基を有  
していてもよいアミジノ基、(9)置換基を有していてもよいヒドロキシ基、(10)  
置換基を有していてもよいチオール基、(11)エステル化されていてもよいカルボ  
キシル基、(12)置換基を有していてもよいカルバモイル基、(13)置換基を有して  
いてもよいチオカルバモイル基、(14)アシル基、(15)ハロゲン原子（例えばフッ



素、塩素、臭素、ヨウ素等、好ましくは塩素、臭素等)、(16)シアノ基、(17)ニトロ基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし5個(好ましくは1ないし3個)置換していてもよい。

「複素環基」の置換基としての「(1)アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、 $sec$ -ブチル、 $tert$ -ブチル、 $n$ -ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、 $n$ -ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルプロピル等の $C_{1-6}$ アルキル等が挙げられる。「(1)アルキル基」の置換基としては、低級アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ等の $C_{1-6}$ アルコキシ等)、ハロゲン(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、低級アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル等の $C_{1-6}$ アルキル等)、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、アミジノ及びアリール(例えば、フェニル等の $C_{6-14}$ アリール等)から選ばれる置換基で置換されていてもよいアラルキルオキシ(例えば、ベンジルオキシ等の $C_{7-16}$ アラルキルオキシ等)等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1又は2個置換していてもよい。

「複素環基」の置換基としての「(3)アリール基」としては、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ピフェニリル、2-アンスリル等の $C_{6-14}$ アリール基等が挙げられる。「(3)アリール基」の置換基としては、前記した「①アルキル基」の置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

「複素環基」の置換基としての「(4)シクロアルケニル基」としては、例えばシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等の $C_{3-6}$ シクロアルケニル基等が挙げられる。「(4)シクロアルケニル基」の置換基としては、前記した「(1)アルキル基」の置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

「複素環基」の置換基としての「(5)シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等の $C_{3-7}$ シクロアルキル基等が挙げられる。「(2)シクロアルキル基」の置換基としては、前記した「(1)アルキル基」の置換基と同様な数の同様なものが挙げら

れる。

「複素環基」の置換基としての「(6)アルケニル基」としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等の $C_{2-6}$ アルケニル基等が挙げられる。「(6)アルケニル基」の置換基としては、前記した「(1)アルキル基」の置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

「複素環基」の置換基としての「(7)アルキニル基」としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等の $C_{2-6}$ アルキニル基が挙げられる。「(7)アルキニル基」の置換基としては、前記した「(1)アルキル基」の置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

置換基としての「(2)アミノ基」、「(8)アミジノ基」、「(9)ヒドロキシ基」及び「(10)チオール基」における置換基としては、例えば低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等）、アシル基（ $C_{1-6}$ アルカノイル（例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等）、ベンゾイル等）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル（例えばトリフルオロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル、トリクロロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル等）等が挙げられるが、これらの置換基は更にアリール基（例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_{6-10}$ アリール基等）及び複素環基等で置換されていてもよい。該「複素環基」としては、前記した「置換基を有していてもよい複素環基」における「複素環基」と同様のもの等が用いられる。また、置換基としての「(2)アミノ基」は、2個の置換基が窒素原子と一緒になって環状アミノ基を形成する場合

もあり、このような場合の環状アミノ基としては、例えば1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、1-ピペラジニル及び4位に低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基等）、アラルキル基（例えばベンジル、  
5 フェネチル等のC<sub>7-10</sub>アラルキル基等）、アリール基（例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC<sub>6-10</sub>アリール基等）等を有していてもよい1-ピペラジニル等の3ないし8員（好ましくは5又は6員）の環状アミノ等が挙げられる。

「(11)エステル化されていてもよいカルボキシ基」としては遊離のカルボキシ基の他、例えば低級アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、  
10 アラルキルオキシカルボニル基等が挙げられる。

該「低級アルコキシカルボニル基」としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*sec*-ブトキシカルボニル、*tert*-ブト  
15 キシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル等のC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基等が挙げられる。

該「アリールオキシカルボニル基」としては、例えばフェノキシカルボニル、1-ナフトキシカルボニル、2-ナフトキシカルボニル等のC<sub>7-12</sub>アリールオキシ  
20 シーカルボニル基等が挙げられる。

該「アラルキルオキシカルボニル基」としては、例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等のC<sub>7-10</sub>アラルキルオキシカルボニル基等が挙げられる。

「(12)置換基を有していてもよいカルバモイル基」としては、無置換のカルバモイルの他、N-モノ置換カルバモイル基及びN,N-ジ置換カルバモイル基が挙げ  
25 げられる。

該「N-モノ置換カルバモイル基」は窒素原子上に1個の置換基を有するカルバモイル基を意味し、該置換基としては、例えば低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、



ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等)等が挙げられる。

- 「N, N-ジ置換カルバモイル基」は、窒素原子上に2個の置換基を有するカルバモイル基を意味し、該置換基の一方の例としては上記した「N-モノ置換カルバモイル基」における置換基と同様のものが挙げられ、他方の例としては、例えば
- 5 低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、  
t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等）、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基（例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）、 $C_{7-10}$ アラルキル基（例えばベンジル、フェネチル等、好ましくはフェニル- $C_{1-4}$ アルキル基等）等が挙げられる。また、2個の置換基が窒素原子と一緒に
- 10 なって環状アミノ基を形成する場合もあり、この様な場合の環状アミノカルバモイル基としては、例えば1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、1-ピペラジニルカルボニル及び4位に低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等）、
- 15 アラルキル基（例えばベンジル、フェネチル等の $C_{7-10}$ アラルキル基等）、アリール基（例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_{6-10}$ アリール基等）等を有していてもよい1-ピペラジニルカルボニル等の3ないし8員（好ましくは5又は6員）の環状アミノ-カルボニル等が挙げられる。

- 「複素環基」の置換基としての「(13)チオカルバモイル基」の置換基としては、
- 20 前記した「(12)カルバモイル基」の置換基と同様のものが挙げられる。

「複素環基」の置換基としての「(17)アシル基」としては、本明細書中で用いられるアシル基と同様のものが挙げられる。

- 該「複素環基」は、前記の置換基をその環上の置換可能な位置に、1ないし4個、好ましくは1又は2個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合は同一
- 25 又は異なってもよい。

「複素環基」の置換基としての「(2)置換基を有していてもよいアミノ基」としては、本明細書で用いられる用語「置換基を有していてもよいアミノ基」と同様のものが挙げられる。

本明細書で用いられる用語「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、

例えば置換基を1又は2個有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい環状アミノ基等が挙げられる。

- 該「置換基を1又は2個有していてもよいアミノ基」として具体的には、例えばモノー低級アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ等のモノーC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ等）、
- 5 ジー低級アルキルアミノ（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ等のジーC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ等）等が挙げられる。

- 該「置換基を有していてもよい環状アミノ基」の「環状アミノ基」としては、
- 10 例えば炭素原子と1個の窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし3個含んでいてもよい3ないし6員の環状アミノ基（例えば、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イミダゾリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、ジヒドロピリジル、ピリジル、N-メチルピペラジニル、N-エチルピペラジニル等の3ないし6員の環状アミノ等）等が挙げられる。
- 15

該「アミノ基」の置換基としては、置換基を有していてもよい炭化水素基等が挙げられる。ここで、「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、前記した「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。置換基が2個の場合、各置換基は同一又は異なってもよい。

- 20 該「環状アミノ基」の「置換基」としては、置換基を有していてもよい炭化水素基等が挙げられる。ここで、「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、前記した「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。該「環状アミノ基」は、前記の置換基を、環状アミノ基の置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上
- 25
- の場合は各置換基は同一又は異なってもよい。

本明細書中で用いられる用語「アシル基」としては、例えばカルボン酸又はスルホン酸から誘導されるアシル等が挙げられる。

具体的には、ホルミル、低級アルキルカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル等のC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル等）、アリー

- ルカルボニル（例えば、ベンゾイル、ナフトイル等の $C_{6-10}$ アリール-カルボニル等）、アラルキルカルボニル（例えば、ベンジルカルボニル、フェネチルカルボニル、ナフチルメチルカルボニル等の $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル等）、低級アルコキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等の $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル等）、アラルキルオキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル等の $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル等）、低級アルキルスルホニル（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル等の $C_{1-6}$ アルキルスルホニル等）、低級（ $C_{1-6}$ ）アルキルを有していてもよい $C_{6-10}$ アリールスルホニル（例えば、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル、トシル等）、アラルキルスルホニル（例えば、ベンジルスルホニル、フェネチルスルホニル、ナフチルメチルスルホニル等の $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-6}$ アルキルスルホニル等）等が挙げられる。これらの基は更に1ないし3個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよい。

上記式中、A環は更に置換基を有していてもよい非芳香族5ないし7員含窒素複素環を示す。

- A環で示される「非芳香族5ないし7員含窒素複素環」としては、例えば炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含む非芳香族5ないし7員（好ましくは5又は6員）含窒素複素環等が挙げられ、具体例としては、2,3-ジヒドロ-1H-ピロール、1,2-ジヒドロピリジン、1,2,3,4-テトラヒドロピリジン、2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-アゼピン、2,3-ジヒドロ-1H-アゼピン等が挙げられる。

- 「非芳香族5ないし7員含窒素複素環」が更に有していてもよい置換基としては、例えば置換基を有していてもよい炭化水素基、ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオ基、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、アリールオキシ基（例えば、フェノキシ等の $C_{6-10}$ アリールオキシ等）、低級アルカノイル（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル等の $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル等）、

- アリーールカルボニル基（例えば、ベンゾイル、ナフトイル等の $C_{6-10}$ アリーールカルボニル）、低級アルカノイルオキシ基（例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ等の $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ等）、アリーールカルボニルオキシ基（例えば、ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシ等の $C_{6-10}$ アリーールカルボニルオキシ等）、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等の $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル等）、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー低級アルキルカルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等のモノー $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル等）、ジー低級アルキルカルバモイル基（例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等のジー $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル等）、 $C_{6-10}$ アリーールカルバモイル基（例えば、フェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイル等）、アミノ基、イミノ基、アミノ基、モノー低級アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ等のモノー $C_{1-6}$ アルキルアミノ等）、ジー低級アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ等のジー $C_{1-6}$ アルキルアミノ等）、炭素原子と1個の窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし3個含んでもよい3ないし6員の環状アミノ基（例えば、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イミダゾリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、ジヒドロピリジル、ピリジル、N-メチルピペラジニル、N-エチルピペラジニル等の3ないし6員の環状アミノ等）、アルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等の $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ等）、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、スルホ基、スルフィノ基、ホスホノ基、スルファモイル基、モノー低級アルキルスルファモイル基（例えば、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、プロピルスルファモイル、イソプロピルスルファモイル、ブチルスルファモイル等のモノー $C_{1-6}$

アルキルスルファモイル等)、ジ-低級アルキルスルファモイル基(例えば、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル、ジプロピルスルファモイル、ジブチルスルファモイル等のジ- $C_{1-6}$ アルキルスルファモイル等)、アリールチオ基(例えば、フェニルチオ、ナフチルチオ等の $C_{6-10}$ アリールチオ等)、低級アルキルスルフィニル基(例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル等の $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル等)、アリールスルフィニル基(例えば、フェニルスルフィニル、ナフチルスルフィニル等の $C_{6-10}$ アリールスルフィニル等)、低級アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル等の $C_{1-6}$ アルキルスルホニル等)、アリールスルホニル基(例えば、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル等の $C_{6-10}$ アリールスルホニル等)等が挙げられる。置換基がアルキレンジオキシ基である場合は、隣接する2個の炭素原子とともに環を形成することが望ましい。

A環で示される「非芳香族5ないし7員含窒素複素環」は、例えば前記の置換基をその環上の置換可能な位置に、1ないし4個、好ましくは1又は2個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合には同一又は異なっている。

A環としては、例えば置換基を有していてもよい炭化水素基(好ましくは置換基を有していてもよい低級( $C_{1-6}$ )アルキル基)で更に置換されていてもよい非芳香族5ないし7員含窒素複素環等が好ましく、低級アルキル基(好ましくはメチル等の $C_{1-6}$ アルキル基等)で更に置換されていてもよい非芳香族5ないし7員含窒素複素環等が更に好ましく、非芳香族5員含窒素複素環等が特に好ましい。

上記式中、B環は更に置換基を有するベンゼン環を示す。

「ベンゼン環」が更に有する置換基としては、例えばハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ヒドロキシ基、アミノ基、及び酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を介していてもよく置換基を有していてもよい炭化水素基等が挙げられる。

「ベンゼン環」の置換基としての「酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を介していてもよく置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、例えば置換基

を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有するアミノ基、置換基を有していてもよいアルキルチオ基、置換基を有していてもよいアリールチオ基等が挙げられる。

- 5 「ベンゼン環」の置換基としての「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、前記した「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが挙げられる。

- 「ベンゼン環」の置換基としての「置換基を有していてもよいアルコキシ基」における「アルコキシ基」としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、  
10 イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等の低級 ( $C_{1-6}$ ) アルコキシ等が挙げられる。「アルコキシ基」が有していてもよい置換基としては、前記した「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが挙げられる。「アルコキシ基」は、前記の置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2  
15 個以上の場合には各置換基は同一又は異なっている。

- 「ベンゼン環」の置換基としての「置換基を有していてもよいアリールオキシ基」における「アリールオキシ基」としては、例えば、フェノキシ等の  $C_{6-10}$  アリールオキシ等が挙げられる。「アリールオキシ基」が有していてもよい置換基としては、前記した「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と  
20 同様のものが挙げられる。「アリールオキシ基」は、前記の置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合には各置換基は同一又は異なっている。

- 「ベンゼン環」の置換基としての「置換基を有するアミノ基」としては、例えば置換基を1又は2個有するアミノ基、置換基を有してもよい環状アミノ基等が  
25 挙げられる。「置換基を1又は2個有するアミノ基」及び「置換基を有していてもよい環状アミノ基」としては、前記した「置換基を有していてもよい複素環基」の置換基としての「②置換基を有していてもよいアミノ基」における「置換基を1又は2個有するアミノ基」及び「置換基を有していてもよい環状アミノ基」と同様のものが挙げられる。

「ベンゼン環」の置換基としての「置換基を有していてもよいアルキルチオ基」における「アルキルチオ基」としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ等のC<sub>1-6</sub>アルキルチオ等が挙げられる。「アルキルチオ基」有していてもよい置換基としては、前記した「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが挙げられる。「アルキルチオ基」は、前記の置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合には各置換基は同一又は異なっているもよい。

「ベンゼン環」の置換基としての「置換基を有していてもよいアリールチオ基」における「アリールチオ基」としては、例えば、フェニルチオ、ナフチルチオ等のC<sub>6-10</sub>アリールチオ等が挙げられる。「アリールチオ基」が有していてもよい「置換基」としては、前記した「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが挙げられる。「アリールチオ基」は、前記の置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合には各置換基は同一又は異なっているもよい。

B環で示される「ベンゼン環」は前記の置換基をその環上の置換可能な位置に、1又は2個、好ましくは2個有し、置換基数が2個の場合には同一又は異なっているもよい。

B環としては全置換されたベンゼン環が好ましい。

そのようなB環の置換基としては、作用効果（過酸化脂質生成抑制作用）の面から、ハロゲン原子または電子供与基（ヒドロキシ基、アミノ基、又は酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を介していてもよく置換基を有していてもよい炭化水素基等）が好ましい。

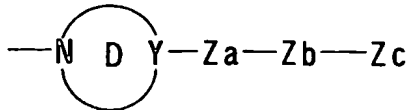
上記式中、C環は更に置換基を有していてもよいジヒドロフラン環を示す。

C環で示される「ジヒドロフラン環」が更に有していてもよい置換基としては、例えばカルボキシル基、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基等が挙げられる。

「ジヒドロフラン環」の置換基としての「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、前記した「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のもの

が挙げられるが、「炭化水素基」の置換基として「置換基を有していてもよい環状アミノ基」も好ましく用いることができる。

該「置換基を有していてもよい環状アミノ基」としては、例えば式



- 5   〔式中、Z c は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基又は置換基を有していてもよい芳香族基、

D環は置換基を有していてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい5ないし8員含窒素複素環、

Yは炭素原子又は窒素原子、

- 10   Z a は結合手、酸素原子、硫黄原子、式NR<sup>9</sup>（式中、R<sup>9</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又はアシル基を示す）で表される基、及びZ b は結合手又は置換基を有していてもよく、かつ、酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を介していてもよい2価の脂肪族炭化水素基を示す。）で表される基等が挙げられる。

- 15   Z c で示される「置換基を有していてもよいアルキル基」の「アルキル基」としては、低級アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1-6</sub>アルキル等）等が挙げられる。該「アルキル基」が有していてもよい「置換基」としては、前記した「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい「置換基」と同様のものが挙げられる。
- 20

Z c で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「芳香族基」としては、例えば芳香族炭化水素基、芳香族複素環基等が挙げられる。

該「芳香族炭化水素基」としては、例えば炭素数6ないし14個の単環式あるいは縮合多環式芳香族炭化水素基等が挙げられる。その具体例としてはフェニル、

- 25   1-ナフチル、2-ナフチル、アンスリル等のC<sub>6-14</sub>アリーール等が挙げられる。このうちフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC<sub>6-10</sub>アリーールが好ましい。特に好ましくは、フェニルである。

該「芳香族複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及



- び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個以上（例えば1ないし4個）を含む5ないし10員の単環又はその縮合芳香族複素環基等が挙げられる。具体的には、チオフェン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト〔2, 3-b〕
- 5 チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、イソキノリン、キノリン、カルバゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール等の芳香族複素環、あるいはこれらの環（好ましくは5又は6員の単環）が1
- 10 個あるいは複数個（好ましくは1又は2個、更に好ましくは1個）の芳香環（例、ベンゼン環、ピリジン環等）と縮合して形成された環から任意の水素原子を除いてできる1価基等が挙げられる。「芳香族複素環基」の好ましい例としては、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、1-インドリル、2-インドリル、3-
- 15 インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、2-チエニル、3-チエニル、2-ベンゾオキサゾリル、2-ベンズイミダゾリル、2-ピリドチアゾリル等が挙げられる。更に好ましくは、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、2-インドリル、3-インドリル等である。
- 20 Z c で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」としては、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、C<sub>1-3</sub>アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等）、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）、ハロゲン化されて
- 25 いてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ等）、ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジブチルアミノ、ジブチルアミノ等）、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル（例、アセチル、

- プロピオニル等)、カルボキシル、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等)、カルバモイル、モノ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等)、ジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等)、 $C_{6-10}$ アリールカルバモイル(例、フェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイル等)、スルホ、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等)、 $C_{6-10}$ アリール(例、フェニル、ナフチル等)、 $C_{6-10}$ アリールオキシ(例、フェニルオキシ、ナフチルオキシ等)等が挙げられる。置換基が $C_{1-3}$ アルキレンジオキシである場合は、
- 10 隣接する2個の炭素原子とともに環を形成することが望ましい。

- 上記「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル」としては、例えば1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)等が挙げられ、具体例
- 15 としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブromoエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6,
- 20 6, 6-トリフルオロヘキシル等が挙げられる。

- 上記「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ」としては、例えば1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ等が挙げられ、具体例としては、例えばメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。
- 25

上記「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ」としては、例えば1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していても

よい $C_{1-6}$ アルキルチオ（例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ等）等があげられ、具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等が挙げられる。

該「置換基を有していてもよい芳香族基」の「芳香族基」は、例えば上記の置換基をその環上の置換可能な位置に、1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合には同一又は異なっているもよい。

Zcは、好ましくは置換基を有していてもよい芳香族基、更に好ましくは置換基をそれぞれ有していてもよい $C_{6-14}$ アリール（好ましくはフェニル）、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-インドリル、3-インドリル又はベンゾイミダゾール、特に好ましくは置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールである。該「置換基」として、好ましくは、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルコキシ及び $C_{1-6}$ アルキルである。Zcは、更に好ましくは、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルコキシ及び $C_{1-6}$ アルキルから選ばれる置換基1ないし3個を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール（好ましくはフェニル）である。また、Zcは1又は2個の $C_{6-14}$ アリールで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルである場合も好ましい。

D環で示される「置換基を有していてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい5ないし8員含窒素複素環」の「5ないし8員含窒素複素環」としては、例えば炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含む5ないし8員の飽和又は不飽和の複素環等が挙げられる。具体例としては、ピペリジン、ピペラジン、1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン、ピロリジン、1H-アゼピン、1H-2, 3-ジヒドロアゼピン、1H-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピン、1H-2, 3, 6, 7-テトラヒドロアゼピン、1H-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロアゼピン、1H-1, 4-ジアゼピン、1H-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ジアゼピン、1H-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ジアゼピン、1H-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1, 4-ジアゼピン、1H-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピン、1, 2-ジヒドロアゾシン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゾシン、1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロア

ゾシン、1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-オクタヒドロアゾシン、1, 2-ジ  
ヒドロ-1, 5-ジアゾシン、1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1, 5-  
ジアゾシン、1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-オクタヒドロ-1, 5-ジア  
ゾシン等が挙げられる。このうち好ましくは6員含窒素複素環である。更に好ま  
5 しくはピペリジン、ピペラジン等である。

該「5ないし8員含窒素複素環」が有していてもよい「置換基」としては、前  
記Z cで示される「置換基を有していてもよい芳香族基」が有していてもよい置  
換基と同様のものが1ないし3個用いられる。置換基数が2個以上の場合、各置  
換基は同一又は異なってもよい。

10 D環は、好ましくは置換基を有していてもよく、ベンゼン環と縮合していても  
よい6又は7員含窒素複素環、更に好ましくは1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3H  
-ベンズアゼピン、ピペリジン又はピペラジンである。

Yが炭素原子を示す場合、例えば式： $>C(R^{10})-$ で表される基が挙げられ  
る。該式中、 $R^{10}$ としては、水素原子、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、  
15 ヨウ素等）、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-6}$   
シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シク  
ロヘキシル等）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲン化され  
ていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- $C_{1-6}$ アルキルア  
ミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、  
20 ブチルアミノ等）、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ、ジエチルア  
ミノ、エチルメチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ等）、 $C_{1-6}$ アル  
キル-カルボニル（例、アセチル、プロピオニル等）、カルボキシル、 $C_{1-6}$ アル  
コキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキ  
シカルボニル、ブトキシカルボニル等）、カルバモイル、モノ- $C_{1-6}$ アルキルカ  
25 ルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等）、ジ- $C_{1-6}$ アル  
キルカルバモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等）、 $C_{6-10}$   
アリール-カルバモイル（例、フェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイル  
等）、スルホ、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル（例、メチルスルホニル、エチルスルホ  
ニル等）、 $C_{6-10}$ アリール（例、フェニル、ナフチル等）、 $C_{6-10}$ アリールオキ

シ(例、フェニルオキシ、ナフチルオキシ等)等が挙げられる。

- $R^{10}$ は、好ましくは、水素原子、シアノ、 $C_{1-6}$ アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル等)、 $C_{1-6}$ アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、
- 5 ブトキシ、イソブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)、ヒドロキシ、アミノ、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル等である。

Yが窒素原子を示す場合、Z aは結合手が好ましい。

Yは、好ましくは CH 又は N である。更に好ましくは CH である。

- 10  $R^9$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、前記した「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが挙げられる。

$R^9$ で示される「アシル基」としては、前記した「アシル基」と同様のものが挙げられる。

- $R^9$ は好ましくは、水素原子又は $C_{1-6}$ アルキルである。更に好ましくは水素原子
- 15 子である。

Z aは好ましくは、結合手又は式 $NR^9$ (式中、各記号は前記と同意義を示す)で表される基である。

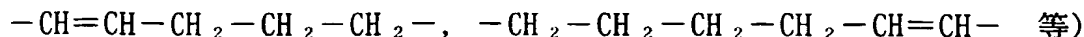
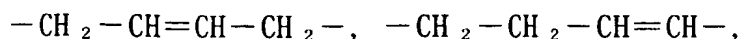
- Z bで示される「置換基を有していてもよく、かつ、酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を介していてもよい2価の脂肪族炭化水素基」の「酸素原子、窒素原子
- 20 又は硫黄原子を介していてもよい2価の脂肪族炭化水素基」としては、例えば、

(i) メチレン又は(ii) 飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素の異なった2個の炭素原子に結合する水素原子を1個ずつ取り除いてでき、酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を炭素原子間又は末端のいずれの位置に1ないし2個、好ましくは1個含

- 25 い。

具体的な例としては、

- (i)  $C_{1-8}$ アルキレン(例、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-(CH_2)_7-$ 、 $-(CH_2)_8-$  等)
- (ii)  $C_{2-8}$ アルケニレン(例、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、



(iii)  $\text{C}_{2-8}$ アルキニレン (例、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  等)

(iv) 式:  $-(\text{CH}_2)_p-\text{M}-(\text{CH}_2)_q-$  (式中、 $p$  及び  $q$  はそれぞれ 0 ないし 8

5 の整数、かつ  $p+q$  は 1 ないし 8 の整数、 $M$  は  $\text{O}$ 、 $\text{NR}^{11}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{SO}$  又は  $\text{SO}_2$  を示す) で表される基等が挙げられる。式中の  $\text{R}^{11}$  は、水素原子、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル等)、 $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル等)、 $\text{C}_{6-14}$ アリール (例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニリル等)、 $\text{C}_{7-11}$ アラルキル (例えば、ベンジル、フェネチル等) 又はアシルを示す。該「アシル」としては、前記した「アシル」と同様のものが挙げられる。

$M$  は、好ましくは  $\text{O}$ 、 $\text{NR}^{11}$  である。このうち  $\text{R}^{11}$  は水素原子が好ましい。

$p$  及び  $q$  は、それぞれ 0 ないし 5 の整数が好ましい。更に好ましくは 0 ないし

15 4 の整数である。

該「酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を介していてもよい 2 価の脂肪族炭化水素基」が有していてもよい「置換基」としては、例えばハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい  $\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)、ハロゲン化されていてもよい  $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい  $\text{C}_{1-6}$ アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- $\text{C}_{1-6}$ アルキルアミノ (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ等)、ジ- $\text{C}_{1-6}$ アルキルアミノ (例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ等)、置換基を有していてもよい  $\text{C}_{6-14}$ アリール (例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニリル等)、置換基を有していてもよい  $\text{C}_{7-11}$ アラルキル (例えば、ベンジル、フェネチル等)、置換基を有していてもよい  $\text{C}_{6-10}$ アリールオキシ (例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ等)、オキソ、アシル等が挙げられる。上記「ハロゲン化されていてもよい  $\text{C}_{1-}$

20

25

「<sub>6</sub>アルキル」、「ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ」及び「ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ」としては、前記Z cで示される芳香族基の置換基について詳述したものと同様のものが挙げられる。上記「置換基を有していてもよいC<sub>6-14</sub>アリール」、「置換基を有していてもよいC<sub>7-11</sub>アラルキル」及び「置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリールオキシ」における「置換基」としては、前記した「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい「置換基」と同様のものが挙げられる。上記「アシル」としては、前記した「アシル」と同様のものが挙げられる。

該置換基は置換可能な位置に1ないし5個置換されていてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なってもよい。

Z bは好ましくは、結合手又は式： $-(CH_2)_p-M-(CH_2)_q-$ （式中の記号は前記と同意義を示す）で表される基である。更に好ましくは結合手又は式： $-(CH_2)_p-NR^{11}-(CH_2)_q-$ （式中の記号は前記と同意義を示す）で表される基である。

「ジヒドロフラン環」の置換基としての「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、前記した「置換基を有していてもよい複素環基」の置換基としての「置換基を有していてもよいアミノ基」と同様のものが挙げられる。

C環で示される「ジヒドロフラン環」は前記の置換基をその環上の置換可能な位置に1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個の場合は同一又は異なってもよい。

上記式中、Rは水素原子又はアシル基を示す。

Rで示される「アシル基」としては、前記した「アシル基」と同様のものが挙げられる。

Rとしては、水素原子、ホルミル又はハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル若しくはC<sub>6-10</sub>アリール-カルボニル等が好ましい。

上記式(I)中、A環が式 $-(CH_2)_m-N(R'')-C(=O)-R'$ （式中、R'は置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基又は置換基を有していてもよい複素環基を、R''は水素原子又は置換基を有していてもよい炭化水素基を、mは1ないし4の整数を示す）で表される基で置換された

非芳香族 5 員含窒素複素環であるとき B 環は更に置換基を有するベンゼン環を示す。

ここで、R' で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」、「置換基を有していてもよいアミノ基」及び「置換基を有していてもよい複素環基」、R'' で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」は、前記した「置換基を有していてもよい炭化水素基」、「置換基を有していてもよいアミノ基」及び「置換基を有していてもよい複素環基」と同様のものが挙げられる。

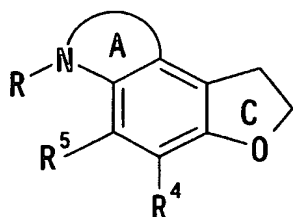
A 環で示される「非芳香族 5 員含窒素複素環」としては、前記したものと同様の、例えばピロリジン等が挙げられる。

- 10 上記式 (I) 中、A 環がオキソで置換された非芳香族 6 員含窒素複素環であるとき B 環は全置換されたベンゼン環を示す。

A 環で示される「非芳香族 6 員含窒素複素環」としては、前記したものと同様の、例えばピペリジン等が挙げられる。

- 15 B 環で示される「全置換されたベンゼン環」の置換基としては、前記したものと同様のものが挙げられる。

化合物 (I) としては、式



- 〔式中、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>が同一又は異なってそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、又は酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を介していてもよく置換基を有していてもよい炭化水素基を、他の記号は前記と同意義を示す。但し、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は両方が同時に水素原子を示さない。〕で表される化合物又はその塩等が好ましい。
- 20

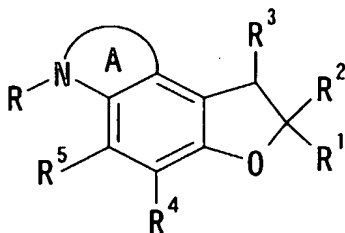
- R<sup>4</sup>又はR<sup>5</sup>で示される「ハロゲン原子」及び「酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を介していてもよく置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、前記したB環の置換基としての「ハロゲン原子」及び「酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を介していてもよく置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様の
- 25



ものが挙げられる。

- $R^4$ 及び $R^5$ としては、両方が同時に水素原子を示さず、同一又は異なってそれぞれ酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を介していてもよい置換基を有していてもよい炭化水素基である場合が好ましく、それぞれ低級アルキル基（好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等）又は低級アルコキシ基（好ましくはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ等の $C_{1-6}$ アルコキシ基等）である場合が更に好ましく、それぞれ低級アルキル基（好ましくはメチル、t-ブチル等の $C_{1-6}$ アルキル基等）である場合が特に好ましい。

化合物（I）としては、式



- 〔式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は同一又は異なってそれぞれ水素原子、エステル化若しくはアミド化されていてもよいカルボキシル基又は置換基を有していてもよい炭化水素基を、 $R^3$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよいアミノ基を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩等が更に好ましい。

- $R^1$ 及び $R^2$ で示される「エステル化若しくはアミド化されていてもよいカルボキシル基」としては、前記した「複素環基」が有していてもよい「置換基」としての「(11)エステル化されていてもよいカルボキシル基」、「(12)置換基を有していてもよいカルバモイル基」と同様のものが挙げられる。

$R^1$ 及び $R^2$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、前記したC環の置換基としての「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが挙げられる。

- $R^1$ は低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ ア

ルキル基等)等が好ましい。

- $R^2$ はハロゲン原子、ヒドロキシまたは置換基を有していてもよい環状アミノ基(前記した「置換基を有していてもよい環状アミノ基」、特にD環が1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-ベンズアゼピン、ピペリジン又はピペラジンで、YがCH
- 5 で、Z<sub>a</sub>が結合手又は式 $NR^9$ ( $R^9$ は前記と同意義)で表される基、Z<sub>b</sub>が結合手又は式 $-(CH_2)_p-M-(CH_2)_q-$ (式中の記号は前記と同意義)で表される基で、Z<sub>c</sub>が(1)1又は2個の $C_{6-14}$ アリールで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルまたは(2)ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルコキシ及び $C_{1-6}$ アルキルから選ばれる置換基1ないし3個を各々有していてもよい $C_{6-14}$ アリール、2-ピリジル、3-
- 10 -ピリジル、4-ピリジル、2-インドリル、3-インドリルまたはベンゾイミダゾールである場合が好ましい。)で置換されていてもよい低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等)等が好ましい。

- 上記式中、 $R^3$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基
- 15 を有していてもよいアミノ基を示す。

$R^3$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」及び「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、前記したC環の置換基としての「置換基を有していてもよい炭化水素基」及び「置換基を有していてもよいアミノ基」と同様のものが挙げられる。

- 20  $R^3$ は水素原子または置換基(メチル等の $C_{1-6}$ アルキル基等)を有していてもよいフェニル基等が好ましく、水素原子が更に好ましい。

- 上記式中、 $R^1$ が低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等)で、 $R^2$ がハロゲン原子、ヒドロキシまたは置換基を有していてもよい環状アミノ基(前記した「置換基を有していてもよい環状アミノ基」)
- 25 で置換されていてもよい低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等)で、 $R^3$ が水素原子または置換基(メチル等の $C_{1-6}$ アルキル基等)を有していてもよいフェニル基で、 $R^4$ および $R^5$ がそれぞれ

れ低級アルキル基（好ましくはメチル、*t*-ブチル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基等）で、A環が低級アルキル基（好ましくはメチル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基等）で更に置換されていてもよい非芳香族5ないし7員含窒素複素環（好ましくは非芳香族5員含窒素複素環）である場合が好ましい。

- 5 上記式中、A a 環は更に置換基を有していてもよい非芳香族5ないし7員含窒素複素環を示す。

A a 環で表される「更に置換基を有していてもよい非芳香族5ないし7員含窒素複素環」としては、前記したA環で表される「更に置換基を有していてもよい非芳香族5ないし7員含窒素複素環」と同様のものが挙げられる。

- 10 上記式中、B a 環は更に置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。

B a 環であるベンゼン環が有していてもよい置換基としては、前記したB環であるベンゼン環が有する置換基と同様のものが挙げられる。

上記式中、C a 環は更に置換基を有していてもよいジヒドロフラン環を示す。

- 15 C a 環で表される「更に置換基を有していてもよいジヒドロフラン環」としては、前記したC環で表される「更に置換基を有していてもよいジヒドロフラン環」と同様のものが挙げられる。

上記式中、R a は水素原子又はアシル基を示す。

R a で表される「アシル基」としては、前記したRで表される「アシル基」と同様のものが挙げられる。

- 20 A a 環、B a 環、C a 環およびR a としては、前記したA環、B環、C環およびRにおいて好ましいものとして挙げられた環または基と同様のものが好ましい。

- 25 化合物(I)又は(I')の塩としては、例えば薬理学的に許容される塩等が用いられる。例えば、無機塩基との塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性又は酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、又はアルミニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2,6-ピリジンジールアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、



ジシクロヘキシルアミン、N, N' -ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

- 10 中でも薬学的に許容可能な塩が好ましく、その例としては、化合物(I)又は(I')内に塩基性官能基を有する場合には、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等無機酸との塩、例えば酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩が挙げられ、酸性官能基を有する場合には、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩等が挙げられる。

化合物(I)製造法について以下に述べる。なお、化合物(Ia)及び(Ib)は化合物(I)に含まれる化合物である。

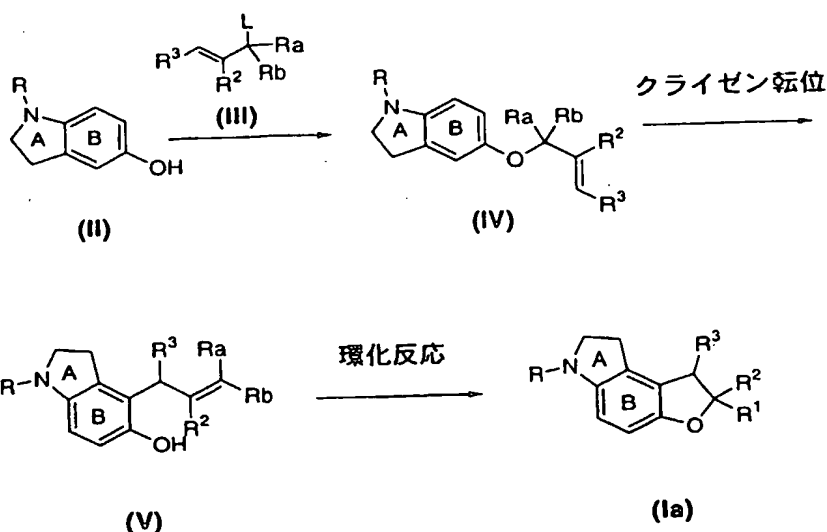
- 20 また、化合物(I')は化合物(I)と同様の方法又はそれに準じた方法により製造することができる。

以下の反応式の略図中の化合物の各記号は前記と同意義を示す。反応式中の化合物は塩を形成している場合も含み、該塩としては、例えば化合物(I)の塩と同様のもの等が挙げられる。

化合物(I)は、合成法1に示した工程により製造される。

- 25 化合物(III)、(VI)、(X)、(XII)、(XIII)、(XX)、(XXX)及び(XXXIV)は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法又はこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

## 合成法1



化合物 (IV) は、化合物 (II) と化合物 (III) とを所望により塩基の存在下で反応させることにより製造される。

式中の R a 及び R b は R<sup>1</sup> の一部を形成する置換基で「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

L で示される「脱離基」としては、例えばヒドロキシ、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ハロゲン化されていてもよい C<sub>1-5</sub> アルキルスルホニルオキシ（例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリクロロメタンスルホニルオキシ等）、置換基を有していてもよい C<sub>6-10</sub> アリールスルホニルオキシ等が挙げられる。「置換基を有していてもよい C<sub>6-10</sub> アリールスルホニルオキシ」としては、例えば C<sub>1-6</sub> アルキル（例、メチル、エチル等）、C<sub>1-6</sub> アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ等）及びニトロから選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよい C<sub>6-10</sub> アリールスルホニルオキシ（例、フェニルスルホニルオキシ、ナフチルスルホニルオキシ等）等が挙げられ、具体例としては、ベンゼンスルホニルオキシ、m-ニトロベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ等が挙げられる。

化合物 (III) の使用量は、化合物 (II) 1 モルに対し約 1.0 ないし約 5.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 2.0 モルである。

該「塩基」としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基



- 類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシド等の金属アルコキシド類等が挙げられる。塩基の使用量は、化合物(II) 1モルに対し約1.0ないし約5.0モル、好ましくは約1.0ないし約2.0モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、エーテル類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類等の溶媒又はこれらの混合溶媒等が好ましい。

- 15 反応時間は通常約30分ないし約48時間、好ましくは約1時間ないし約24時間である。反応温度は通常約-20ないし約150℃、好ましくは約0ないし約100℃である。

前記反応に代え、光延反応(シンセシス(Synthesis)、1981年、第1~27頁)を用いることもできる。

- 20 該反応は、化合物(II)と化合物(III)中、LがOHである化合物とを、アゾジカルボキシレート類(例、ジエチルアゾジカルボキシレート等)及びホスフィン類(例、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等)の存在下反応させる。

- 25 化合物(III)中、LがOHである化合物の使用量は、化合物(II) 1モルに対し、約1.0ないし約5.0モル、好ましくは約1.0ないし約2.0モルである。

該「アゾジカルボキシレート類」及び「ホスフィン類」の使用量は、それぞれ化合物(II) 1モルに対し、約1.0ないし約5.0モル、好ましくは約1.0ないし約2.0モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒と

しては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばエーテル類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類等の溶媒若しくはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は通常約5分ないし約48時間、好ましくは約30分ないし約24時間である。反応温度は通常約-20ないし約200℃、好ましくは約0ないし約100℃である。

化合物(V)は、化合物(IV)をクライゼン転移することにより製造される。

本反応は、無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、有機酸類、エーテル類、アニリン類、ハロゲン化炭化水素類又はこれらの混合溶媒等が用いられる。

また、所望により酸触媒を用いて本反応を行ってもよい。酸触媒としては、塩化アルミニウム、三臭化ホウ素等のルイス酸類等が用いられる。酸触媒の使用量は、例えばルイス酸の場合、通常化合物(IV)1モルに対し約0.1ないし約20モル、好ましくは約0.1ないし約5モルである。反応時間は通常約30分ないし約24時間、好ましくは約1時間ないし約6時間である。反応温度は通常約-70ないし約300℃、好ましくは約150ないし約250℃である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常分離手段(例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等)により容易に精製することもできる。

化合物(Ia)は化合物(V)をプロトン酸又はルイス酸存在下、閉環することにより製造することができる。プロトン酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の鉱酸類やメタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、フルオロスルホン酸等のスルホン酸類が、ルイス酸類としては例えば塩化アルミニウム、臭化アルミニウム、四塩化チタン、塩化スズ(IV)、塩化亜鉛、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素、三フッ化ホウ素等が用いられる。通常、プロトン酸又はルイス酸はそれぞれ単独で用いられるが、所望により両者を組み合わせてもよい。プロトン酸を用いる場合は、化合物(V)1モルに対し約1.0ないし約200モル、好ましくは約1.0ないし約100モル用いる。ルイス酸を用いる場合は、化合物(V)

1 モルに対し約 1.0 ないし約 5.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 3.0  
モル用いる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行なうのが有利である。この  
ような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばエーテル類、  
脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニト  
5 リル類、スルホキシド類等の溶媒又はこれらの混合溶媒等が好ましい。反応温度  
は通常約 -20 ないし約 150℃、好ましくは約 0 ないし約 100℃である。反  
応時間は通常約 5 分ないし約 24 時間、好ましくは約 10 分ないし約 5 時間であ  
る。生成物 (VI) は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできる  
が、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマト  
10 グラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (Ia) はまた、化合物 (V) とハロゲン化試薬とを反応させることによっ  
ても製造することができる。

「ハロゲン化試薬」としては、臭素、塩素、ヨウ素等のハロゲン類、N-プロ  
モコハク酸イミド等のイミド類、ベンジルトリメチルアンモニウムヨードジクロ  
15 リド、ベンジルトリメチルアンモニウムトリブロミド等のハロゲン付加物類等が  
用いられる。ハロゲン化試薬の使用量は、化合物 (V) 1 モルに対し約 1 ないし約  
5 モル、好ましくは約 1 ないし約 2 モルである。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行なうのが有利である。このような溶媒  
としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、脂肪  
20 族炭化水素類、芳香族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル  
類、スルホキシド類、有機酸類、ニトロアルカン類、芳香族アミン類、又はこれ  
らの混合溶媒等が用いられる。

本反応は、所望により、塩基若しくはラジカル開始剤の存在下、又は光照射下  
で行われる。

25 「塩基」としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウム、  
炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等の塩基性塩類、ピリジン、  
ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブ  
チルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,  
N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メ



チルモルホリン等の三級アミン類等が挙げられる。塩基の使用量は、化合物 (V) 1 モルに対し約 0.8 ないし約 10 モルである。

- 「ラジカル開始剤」としては、例えば過酸化ベンゾイル、アゾビスイソブチロニトリル等が挙げられる。ラジカル開始剤の使用量は、化合物 (V) 1 モルに対し
- 5 約 0.01 ないし約 1 モルである。

光照射の場合、ハロゲンランプを用いることができる。

反応温度は通常約 -50 ないし約 150℃、好ましくは約 0 ないし約 100℃ である。反応時間は通常約 5 分ないし約 24 時間、好ましくは約 10 分ないし約 12 時間である。

- 10 生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常分離手段（例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等）により容易に精製することもできる。

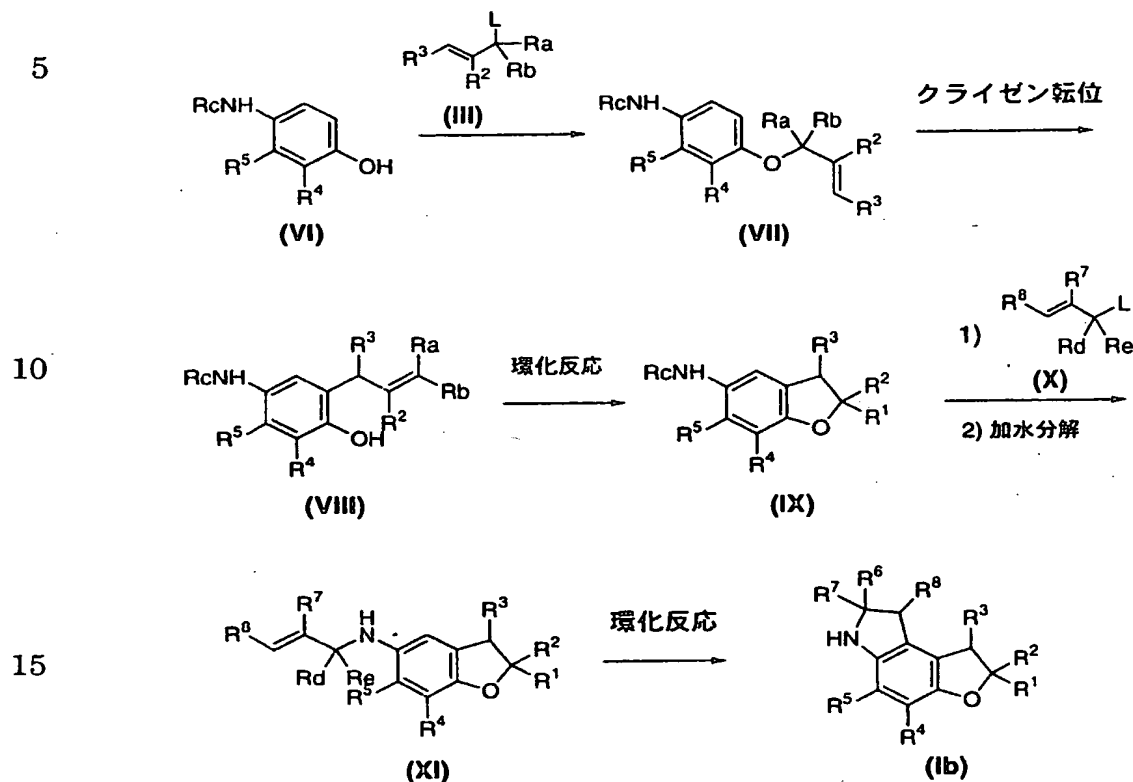
- 化合物 (Ia) は化合物 (V) を、所望により塩基の存在下、有機過酸で処理して環化させることによっても製造することができる。有機過酸として、m-クロロ過
- 15 安息香酸、過酢酸等が挙げられる。化合物 (V) 1 モルに対し、有機過酸を約 1.0 ないし約 5.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 2.0 モル用いる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行なうのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限る特に限定されないが、例えば水、エーテル類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホ
- 20 キシド類、有機酸類、芳香族アミン類等の溶媒若しくはそれらの混合溶媒等が好ましい。所望により用いられる塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、
- 25 N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類等が挙げられる。反応温度は通常約 -20 ないし約 150℃、好ましくは約 0 ないし約 100℃ である。反応時間は通常約 5 分ないし約 24 時間、好ましくは約 10 分ないし約 5 時間である。生成物 (Ia) は常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロ



マトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物(I)はまた合成法2に示した工程によっても製造される。

### 合成法2



化合物(VI)から化合物(IX)までの工程は、反応式1の化合物(II)から化合物(Ia)を製造する方法に準じて行われる。

20 R cはアシル基を表し、前記した「アシル基」と同様のものが挙げられる。

式中のR d及びR eはR<sup>6</sup>の一部を形成する置換基で「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

化合物(XI)は、化合物(IX)と化合物(X)とを所望により塩基の存在下で反応させることにより製造される。

25 化合物(X)の使用量は、化合物(IX)1モルに対し約1.0ないし約5.0モル、好ましくは約1.0ないし約2.0モルである。

該「塩基」としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリブ

ロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシド等の金属アルコキシド類等が挙げられる。塩基の使用量は、化合物(IX) 1モルに対し約1.0ないし約5.0モル、好ましくは約1.0ないし約2.0モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、エーテル類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類等の溶媒又はこれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は通常約30分ないし約48時間、好ましくは約1時間ないし約24時間である。反応温度は通常約-20ないし約150℃、好ましくは約0ないし約100℃である。

前記反応に代え、光延反応(シンセシス(Synthesis)、1981年、第1~27頁)を用いることもできる。

該反応は、化合物(IX)と化合物(X)中、LがOHである化合物とを、アゾジカルボキシレート類(例、ジエチルアゾジカルボキシレート等)及びホスフィン類(例、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等)の存在下反応させる。

化合物(X)中、LがOHである化合物の使用量は、化合物(IX) 1モルに対し、約1.0ないし約5.0モル、好ましくは約1.0ないし約2.0モルである。

該「アゾジカルボキシレート類」及び「ホスフィン類」の使用量は、それぞれ化合物(IX) 1モルに対し、約1.0ないし約5.0モル、好ましくは約1.0ないし約2.0モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばエーテル類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、ス



ルホキシド類等の溶媒若しくはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は通常約5分ないし約48時間、好ましくは約30分ないし約24時間である。反応温度は通常約-20ないし約150℃、好ましくは約0ないし約100℃である。

- 5 化合物(Ib)は、化合物(XI)を酸触媒の存在下クライゼン転移とそれに続く閉環反応により製造される。

酸触媒としては、例えば塩化亜鉛、塩化アルミニウム、塩化スズ等のルイス酸が用いられる。酸触媒の使用量は、通常化合物(XI)1モルに対し約0.1ないし約20モル、好ましくは約1ないし約5モルである。

- 10 本反応は、無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、有機酸類、エーテル類、アニリン類、ハロゲン化炭化水素類又はこれらの混合溶媒等が用いられる。

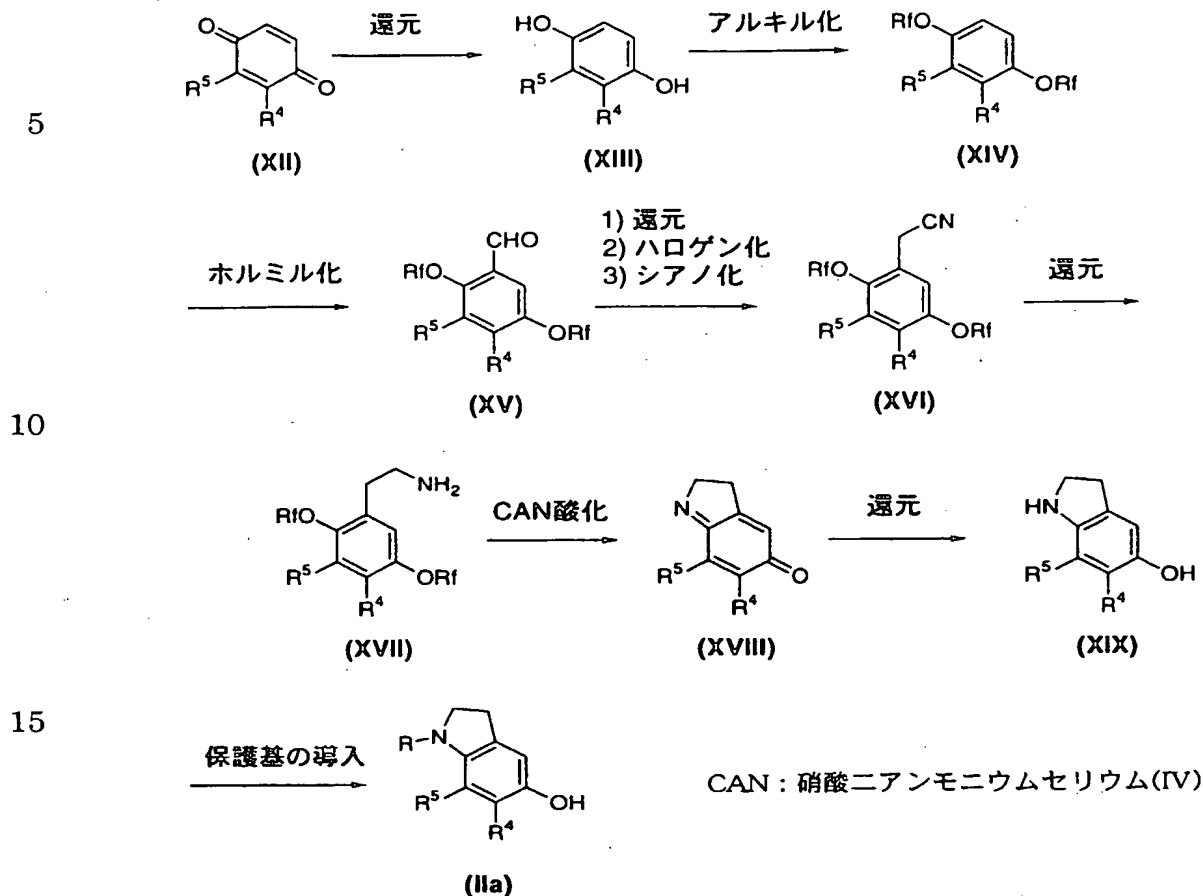
- 15 反応時間は通常約30分ないし約24時間、好ましくは約1ないし約6時間である。反応温度は通常約-70ないし約300℃、好ましくは約150ないし約250℃である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常分離手段(例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等)により容易に精製することもできる。

- 20 合成法1で用いられる2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシインドール誘導体は合成法3-1、3-2及び3-3に示した工程により製造される。

合成法3-1による製造法を以下に述べる。

## 合成法 3 - 1



化合物(XIII)は化合物(XII)を還元することにより製造される。還元剤としては、  
 20 例えばハイドロサルファイトナトリウム、塩化スズ(II)等が用いられる。還元剤  
 の使用量は、例えばハイドロサルファイトナトリウムの場合、化合物(XII) 1モ  
 ルに対して約1.0ないし約3.0モル、好ましくは約2.0ないし約5.0モル、  
 塩化スズ(II)の場合、化合物(XII) 1モルに対して約1.0ないし約1.0モル、  
 好ましくは約2.0ないし約5.0モルである。還元剤として塩化スズ(II)を用い  
 25 る場合は通常、塩酸等の鉱酸共存下酸性で反応を行う。本反応は反応に不活性な  
 溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特  
 に限定されないが、例えば水、あるいは水とアルコール類、エーテル類、脂肪族  
 炭化水素類、芳香族炭化水素類、アミド類との混合溶媒等が好ましい。反応時間  
 は通常約10分ないし約10時間、好ましくは約10分ないし約2時間である。



反応温度は通常約0ないし約100℃、好ましくは約5ないし約80℃である。生成物は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

- 5      また、例えば酸化白金、パラジウム炭素、ラネーニッケル、ラネーコバルト等の水素添加触媒と水素を用いて化合物(XII)を還元することにより化合物(XIII)を製造することもできる。水素添加触媒の使用量は、化合物(XII)に対して約0.1ないし約1000重量%、好ましくは約1ないし約300重量%である。

- 10      本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、エーテル類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、アミド類、ギ酸、酢酸等の有機酸類等の溶媒若しくはそれらの混合溶媒等が好ましい。反応時間は用いる触媒の活性及び量によって異なるが、通常約10分ないし約100時間、好ましくは約10分ないし約10時間である。反応温度は通常約0ないし約120℃、好ましくは約20ないし約80℃である。水素添加触媒を用いた場合、水素の圧力は通常約1ないし約100気圧である。生成物は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。
- 15

- 20      化合物(XIV)は、化合物(XIII)をアルキル化することにより製造される。本反応では化合物(XIII)と対応するアルキル化剤(例えば、対応するアルキルハライド、アルコールのスルホン酸エステル等)とを、所望により塩基の存在下で反応させる。化合物(XIII)1モルに対しアルキル化剤を約1.0ないし約5.0モル、好ましくは約1.0ないし約2.0モル用いる。塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミ
- 25

ド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシド等の金属アルコキシド類等が挙げられる。化合物 (XIII) 1 モルに対し塩基を約 2.0 ないし約 10.0 モル、好ましくは約 2.0 ないし約 5.0 モル用いる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、エーテル類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類等の溶媒若しくはそれらの混合溶媒等が好ましい。反応時間は通常約 30 分ないし約 48 時間、好ましくは約 1 時間ないし約 24 時間である。反応温度は通常約 -20 ないし約 200℃、好ましくは約 0 ないし約 150℃である。

化合物 (XV) は、化合物 (XIV) をホルミル化することにより製造される。本反応では化合物 (XIV) をジクロロメチルアルキルエーテル類と酸触媒の存在下で反応させ、ついで加水分解させることによりホルミル体を得る。ジクロロメチルアルキルエーテル類としては、例えばジクロロメチルメチルエーテルやジクロロメチルブチルエーテル等が挙げられる。ジクロロメチルアルキルエーテル類は、化合物 (XIV) 1 モルに対し約 1.0 ないし 10.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし 5.0 モル用いる。酸触媒としては、例えば塩化チタン (IV)、塩化アルミニウムや塩化スズ (IV) 等が挙げられる。酸触媒は通常化合物 (XIV) 1 モルに対し約 1.0 ないし 10.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし 5.0 モル用いる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばエーテル類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。反応時間は通常 10 分ないし 48 時間、好ましくは 30 分ないし 24 時間である。反応温度は通常 -20 ないし 100℃、好ましくは 0 ないし 80℃である。続く加水分解は反応液を水と混合することにより行われる。またホルミル化をビルスマイヤー (Vilsmeier) 反応条件で行うこともできる。本法では酸触媒の存在下、ホルムアミド類を反応させ続いて塩基で加水分解することによりホルミル体を得る。ホルムアミド類としては、例えばメチルホルムアミドやジメチルホルムアミド等が挙げられる。ホルムアミド類は、化合物 (XIV) 1 モル



に対し約1.0ないし10.0モル、好ましくは約1.0ないし5.0モル用いる。酸触媒としては、例えば塩化ホスホリルや塩化チオニル等が挙げられる。酸触媒は通常化合物(XIV) 1モルに対し約1.0ないし10.0モル、好ましくは約1.0ないし5.0モル用いる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアミド類、エーテル類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。反応時間は通常10分ないし48時間、好ましくは30分ないし24時間である。反応温度は通常-20ないし100℃、好ましくは0ないし80℃である。続く加水分解は反応液を塩基と混合することにより行われる。該塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウムなどの塩基性塩類などが挙げられる。塩基の使用量は、化合物(XIV) 1モルに対し約1.0ないし30.0モル、好ましくは約5.0ないし10.0モルである。生成物は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。

化合物(XVI)は化合物(XV)を還元し、生成するアルコール体をハロゲン化し、続いてシアノ基で置換することにより製造される。還元を使用される還元剤としては、例えば水素化アルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の金属水素化物類、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム等の金属水素錯化合物類、ボランテトラヒドロフラン錯体、ボランジメチルスルフィド錯体等のボラン錯体類、テキシルボラン、ジシamilボラン等のアルキルボラン類、ジボラン、又は亜鉛、アルミニウム、錫、鉄等の金属類、ナトリウム、リチウム等のアルカリ金属/液体アンモニア(バーチ還元)等が挙げられる。また水素添加触媒として例えばパラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル、ラネーコバルト等の触媒等が用いられる。還元剤の使用量は、例えば金属水素化物類の場合、化合物(XV) 1モルに対して約1.0ないし約10モル、好ましくは約1.0ないし約3.0モル、金属水素錯化合物類の場合、化合物(XV) 1モルに対して約1.0な



- いし約10モル、好ましくは約1.0ないし約3.0モル、ボラン錯体類、アルキルボラン類又はジボランの場合、化合物(XV)1モルに対して約1.0ないし約5.0モル、金属類の場合約1.0ないし20当量、好ましくは約1ないし5当量、アルカリ金属を用いる場合約1ないし20当量、好ましくは約1ないし5当量、水素添加の場合、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル、ラネーコバルト等の触媒を化合物(XV)に対して約5ないし1000重量%、好ましくは約10ないし約300重量%である。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、エーテル類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、アミド類、有機酸類等の溶媒若しくはそれらの混合溶媒等が好ましい。反応時間は用いる還元剤の種類や量あるいは触媒の活性及び量によって異なるが、通常約1時間ないし約100時間、好ましくは約1時間ないし約50時間である。反応温度は通常約0ないし約120℃、好ましくは約20ないし約80℃である。水素添加触媒を用いた場合、水素の圧力は通常約1ないし約100気圧である。生成物は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

- 続くハロゲン化におけるハロゲン化剤としては、例えば塩化チオニル、臭化チオニル等のハロゲン化チオニル類、塩化ホスホリル、臭化ホスホリル等のハロゲン化ホスホリル類、五塩化リン、三塩化リン、五臭化リン、三臭化リン等のハロゲン化リン類、オキサリルクロリド等のオキサリルハライド類、ホスゲン等が挙げられる。アルコール体1モルに対してハロゲン化剤を約1.0ないし約30モル、好ましくは約1.0ないし約10モル用いる。本反応は無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類等の溶媒若しくはそれらの混合溶媒等が好ましい。反応時間は通常約10分ないし約12時間、好ましくは約10分ないし約5時間である。反応温度は通常約-10ないし約200℃、好ましくは約-10ないし約120℃である。生成物は反応液のままか粗製物として次の反応

に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

- 続くシアノ化におけるシアノ化剤としては、シアン化ナトリウム、シアン化カリウム等の無機シアン化物が用いられる。無機シアン化物は、ハロゲン化物 1 モルに対し約 0.8 ないし約 10 モル、好ましくは約 1.0 モルないし約 5 モル用いる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行なうのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばエーテル類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類等の溶媒又はこれらの混合溶媒等が好ましい。反応温度は通常約 -20 ないし約 150℃、好ましくは約 0 ないし約 100℃である。反応時間は通常約 5 分ないし約 24 時間、好ましくは約 10 分ないし約 5 時間である。生成物 (XV) は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

- 化合物 (XVII) は化合物 (XVI) を還元することにより製造される。還元を使用される還元剤としては、例えば水素化アルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の金属水素化物類、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム等の金属水素錯化合物類、ボランテトラヒドロフラン錯体、ボランジメチルスルフィド錯体等のボラン錯体類、テキシルボラン、ジシアミルボラン等のアルキルボラン類、ジボラン、又は亜鉛、アルミニウム、錫、鉄等の金属類、ナトリウム、リチウム等のアルカリ金属／液体アンモニア（バーチ還元）等が挙げられる。また水素添加触媒として例えばパラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル、ラネーコバルト等の触媒等が用いられる。還元剤の使用量は、例えば金属水素化物類の場合、化合物 (XVI) 1 モルに対して約 1.0 ないし約 10 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 3.0 モル、金属水素錯化合物類の場合、化合物 (XVI) 1 モルに対して約 1.0 ないし約 10 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 3.0 モル、ボラン錯体類、アルキルボラン類又はジボランの場合、化合物 (XVI) 1 モルに対して約 1.0 ないし約 5.0 モル、金属類の場合約 1.0 ないし約 20 当量、好ましくは約 1

ないし約5当量、アルカリ金属を用いる場合約1ないし約20当量、好ましくは約1ないし約5当量、水素添加の場合、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル、ラネーコバルト等の触媒を化合物(XVI)に対して約5ないし約1000重量%、好ましくは約10ないし約300重量%である。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、エーテル類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、アミド類、有機酸類等の溶媒若しくはそれらの混合溶媒等が好ましい。反応時間は用いる還元剤の種類や量あるいは触媒の活性及び量によって異なるが、通常約1時間ないし約100時間、好ましくは約1時間ないし約50時間である。反応温度は通常約0ないし約120℃、好ましくは約20ないし約80℃である。水素添加触媒を用いた場合、水素の圧力は通常約1ないし約100気圧である。生成物(XVII)は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物(XVIII)は、化合物(XVII)を酸化剤で酸化し、続いて塩基で処理して環化させることにより製造される。酸化剤としては硝酸二アンモニウムセリウムが繁用される。酸化剤は、化合物(XVII)1モルに対して約1.0ないし約10モル、好ましくは約1.0ないし約3.0モル用いる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えば水とニトリル類、アルコール類、エーテル類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、アミド類等の混合溶媒等が好ましい。反応時間は用いる酸化剤の種類や量あるいは触媒の活性及び量によって異なるが、通常約10分ないし約5時間、好ましくは約30分ないし約1時間である。反応温度は通常約-10ないし約120℃、好ましくは約0ないし約60℃である。生成したベンゾキノン体を塩基で処理することにより、環化成績体である化合物(XVIII)を製造することができる。塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N



ージメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類等が挙げられる。反応溶媒は酸化反応に用いたものと同様のものが用いられる。反応温度は通常約-20ないし約150℃、好ましくは約0ないし約100℃である。反応時間は通常約5分ないし約24時間、  
5 好ましくは約10分ないし約5時間である。生成物(XVIII)は常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

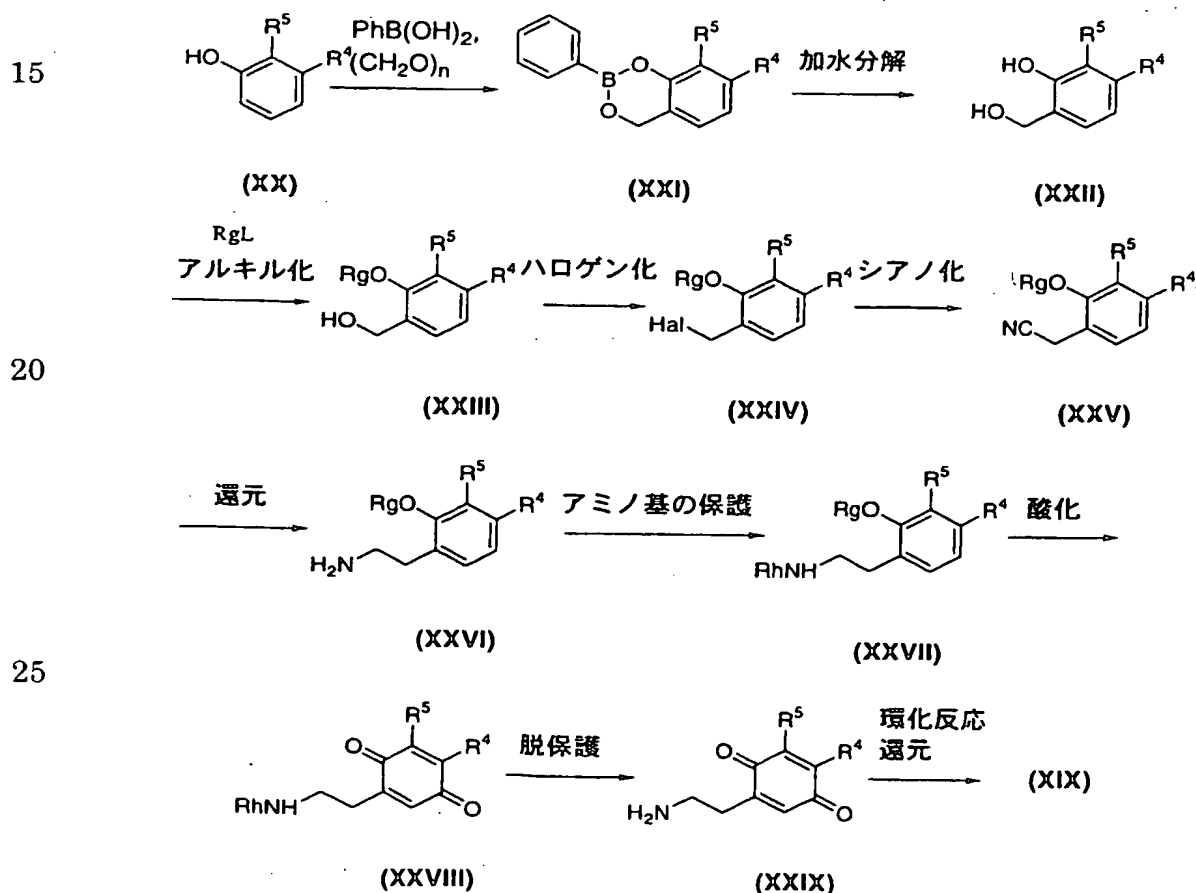
化合物(XIX)は化合物(XVIII)を還元することにより製造される。還元剤としては、例えばヒドロサルファイトナトリウム、塩化スズ(II)等が用いられる。還元剤の使用量は、例えばヒドロサルファイトナトリウムの場合、化合物(XVIII)  
10 1モルに対して約1.0ないし約30モル、好ましくは約2.0ないし約5.0モル、塩化スズ(II)の場合、化合物(XVIII)1モルに対して約1.0ないし約10モル、好ましくは約2.0ないし約5.0モルである。還元剤として塩化スズ(II)を用いる場合は通常、塩酸等の鉱酸共存下酸性で反応を行う。本反応は反応に不  
15 活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えば水、あるいは水とアルコール類、エーテル類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、アミド類との混合溶媒等が好ましい。反応時間は通常約10分ないし約10時間、好ましくは約10分ないし約2時間である。反応温度は通常約0ないし約100℃、好ましくは約5ないし約80℃で  
20 ある。生成物は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物(IIa)は化合物(XIX)をアシル化することにより合成される。化合物(XIX)とアシル化剤とを、所望により塩基又は酸の存在下反応させる。アシル化  
25 剤としては、例えば、対応するカルボン酸又はその反応性誘導体(例えば、酸ハライド、酸無水物、エステル等)等が挙げられる。化合物(XIX)1モルに対しアシル化剤を約1.0ないし約5.0モル、好ましくは約1.0ないし約2.0モル用いる。本反応は無溶媒又は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばエーテル類、

脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類、芳香族アミン類等の溶媒若しくはそれらの混合溶媒等が好ましい。所望により用いられる塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン等が挙げられる。所望により用いられる酸としては、例えばメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等が挙げられる。反応温度は約-20ないし約150℃、好ましくは約0ないし約100℃である。反応時間は通常約5分ないし約24時間、好ましくは約10分ないし約5時間である。生成物(IIa)は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物(XIX)はまた合成法3-2に示した工程によっても製造される。

### 合成法3-2



化合物 (XXII) は、化合物 (XX) から化合物 (XXI) を経由し、フェノールのオルト位に選択的にヒドロキシメチル化することにより製造される。

化合物 (XXI) は化合物 (XX) をフェニルボロン酸とパラホルムアルデヒドを酸触媒の存在下、ディーンスタークトラップ等を用いて生成する水を除きながら反応させることにより製造される。フェニルボロン酸は化合物 (XX) 1 モルに対して約 1.0 ないし約 10 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 1.5 モル用いる。パラホルムアルデヒドは化合物 (XX) 1 モルに対して約 1.0 ないし約 30 モル、好ましくは約 3 ないし約 5 モル用いる。酸触媒としては、例えば酢酸、プロピオン酸、トリクロロ酢酸等の有機酸が用いられ、化合物 (XX) 1 モルに対して約 0.01 ないし約 10 モル、好ましくは約 0.1 ないし約 0.5 モル用いる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、通常エーテル類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類等の溶媒若しくはそれらの混合溶媒、好ましくはベンゼン、トルエンである。反応温度は通常約 0 ないし約 200℃、好ましくは約 50 ないし約 150℃である。反応時間は用いる試薬の量、溶媒の種類あるいは反応温度によって異なるが、通常約 10 分ないし約 10 時間、好ましくは約 30 分ないし約 3 時間である。生成物は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (XXII) は化合物 (XXI) を過酸化水素、1,3-プロパンジオール、ジエタノールアミン等を用いてフェニルボロン酸を脱保護することにより製造される。この時ベンゼン、トルエン等の反応に不活性な溶媒を補助溶媒として用いても良い。反応時間は用いる試薬の量、溶媒の種類あるいは反応温度によって異なるが、通常約 10 分ないし約 48 時間、好ましくは約 5 時間ないし約 16 時間である。生成物は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (XXIII) は化合物 (XXII) のフェノールの水酸基を R g L で表されるアルキル化剤により選択的にアルキル化することにより得られる。R g は C<sub>1-6</sub> アル

キル（例、メチル、エチル等）を示し、Lで示される「脱離基」は前記と同様である。

アルキル化剤の使用量は、化合物（XXII）1モルに対し約0.8ないし約5.0モル、好ましくは約1.0ないし約2.0モルである。

- 5 該「塩基」としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシド等の金属アルコキシド類等が挙げられる。塩基の使用量は、化合物（XXII）1モルに対し約0.8
- 10 ないし約5.0モル、好ましくは約1.0ないし約2.0モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、エーテル類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類等の溶媒又はこれらの混合溶媒等が好ましい。

- 20 反応時間は通常約30分ないし約48時間、好ましくは約1時間ないし約24時間である。反応温度は通常約-20ないし約150℃、好ましくは約0ないし約100℃である。

化合物（XXIV）は化合物（XXIII）の水酸基をハロゲン化試薬でハロゲンに変換することにより得られる。

- 25 「ハロゲン化試薬」としては、三臭化リン、五臭化リン、三塩化リンあるいは五塩化リン等のハロゲン化リン、塩化チオニル等のハロゲン化チオニル、トリフェニルホスフィン-四ハロゲン化炭素、ジフェニルトリハロゲノホスホラン、トリフェニルホスフィンジハロゲニド、ホスホン酸トリフェニルジハロゲニド等が用いられる。ハロゲン化試薬の使用量は、化合物（XXIII）1モルに対し約1ない

し約5モル、好ましくは約1ないし約2モルである。

- 本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類、有機酸類、ニトロアルカン類、芳香族アミン類、又はこれらの混合溶媒等が用いられる。

反応温度は通常約 $-50$ ないし約 $150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $0$ ないし約 $100^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は通常約5分ないし約24時間、好ましくは約10分ないし約12時間である。

- 10 生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常分離手段（例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等）により容易に精製することもできる。

- 化合物(XXV)は、化合物(XV)から化合物(XVI)を製造するときに行うシアノ化と同様にして、化合物(XXIV)のハロゲンをシアノ化剤でシアノに変換することにより得られる。

化合物(XXVI)は、化合物(XVI)から化合物(XVII)を製造するときと同様にして、化合物(XXV)を還元剤で還元することにより得られる。

化合物(XXVII)は化合物(XXVI)のアミノ基を所望により塩基又は酸の存在下、アシル化剤で保護することにより得られる。

- 20 アシル化剤の使用量は、化合物(XXVI)1モルに対し、約1.0ないし約5.0モル、好ましくは約1.0ないし約2.0モルである。

- 該「アシル化剤」としては、例えば、通常保護基として用いられるアシル基（例えば、ホルミル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基等）に対応するカルボン酸又はその反応性誘導体（例えば、酸ハライド、酸無水物、エステル等）等が挙げられる。

塩基又は酸の使用量は、化合物(XXVI)1モルに対し、約0.8ないし約5.0モル、好ましくは約1.0ないし約2.0モルである。

該「塩基」としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等が挙げられる。



該「酸」としては、例えばメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類、芳香族アミン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

10 反応温度は約-20ないし約150℃、好ましくは約0ないし約100℃である。反応時間は通常約5分ないし約24時間、好ましくは約10分ないし約5時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

15 化合物(XXVIII)は化合物(XXVII)を酸化剤でキノンに酸化することにより得られる。酸化剤としてはクロム酸が繁用される。酸化剤は、化合物(XXVII)1モルに対して約1.0ないし約10モル、好ましくは約1.0ないし約3.0モル用いる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えば有機酸類、無水酢酸、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、芳香族アミン類、あるいはこれらと水の混合溶媒、水等が好ましい。反応時間は用いる酸化剤の種類や量によって異なるが、通常約10分ないし約5時間、好ましくは約30分ないし約1時間である。反応温度は通常約-10ないし約120℃、好ましくは約0ないし約60℃である。

25 化合物(XXIX)は化合物(XXVIII)のアミノ基の保護基を酸又は塩基を用いて脱保護することにより得られる。

酸及び塩基の使用量は、化合物(XXVIII)1モルに対し、それぞれ約0.1ないし約50モル、好ましくは約1ないし約20モルである。

該「酸」としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の鉱酸類、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素等のルイス酸類、ルイス酸とチオール類又はスルフィド類との併用、



トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸類等が用いられる。

- 該「塩基」としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム等の金属水酸化物類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基性塩類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド等の金属アルコキシド類、トリエチルアミン、イミダゾール、ホルムアミジン等の有機塩基類等が用いられる。

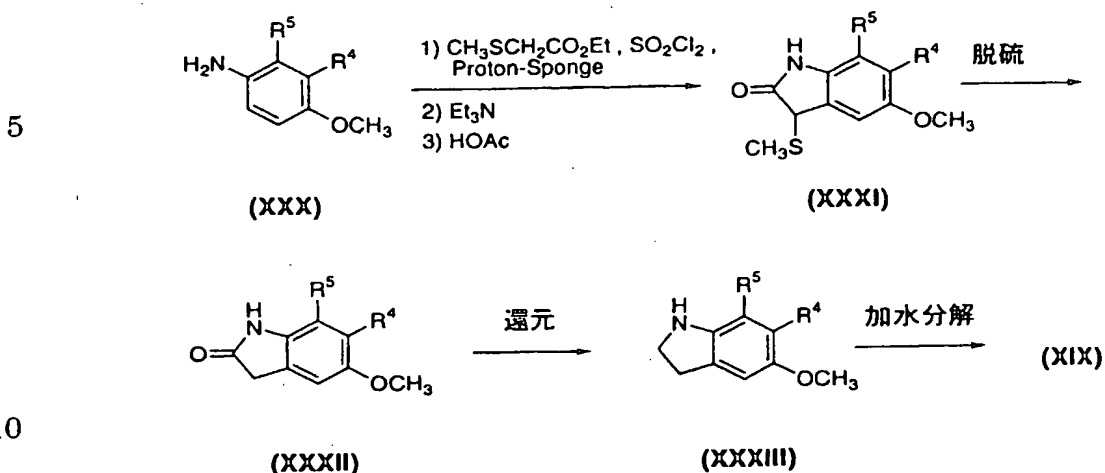
- 本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、アルコール類、エーテル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、スルホキシド類、水又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応時間は、通常約10分ないし約50時間、好ましくは約30分ないし約12時間である。反応温度は、通常約0ないし約200℃、好ましくは約20ないし約120℃である。

- 化合物(XIX)は化合物(XXIX)を環化した後に還元することにより得られる。環化反応はベンゾキノンを塩基で処理することにより製造することができる。塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類等が挙げられる。反応溶媒は酸化反応に用いたものと同様のものが用いられる。反応温度は通常約-20ないし約150℃、好ましくは約0ないし約100℃である。反応時間は通常約5分ないし約24時間、好ましくは約10分ないし約5時間である。生成物は常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。引き続き還元反応は、化合物(XVIII)から化合物(XIX)を製造するときと同様の条件が用いられる。

化合物(XIX)はまた合成法3-3に示した工程によっても製造される。

## 合成法 3-3



化合物 (XXXI) は、化合物 (XXX) からジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサエティー (J. Am. Chem. Soc.) 95 巻、6508-6509、1973 年に記載のガスマン (Gassman) らの方法に準じて、化合物 (XXX) とアルキルクロロスルホニウム酢酸エチルを反応し、次いで塩基存在下反応後、必要に応じて加熱処理もしくは酸処理しオキシインドール環を構築することにより製造することができる。アルキルクロロスルホニウム酢酸エチルはアルキルチオ酢酸エチルを塩素、塩化スルフリル、ハイポクロライトエステル等によりクロロ化することにより得られる。アルキルクロロスルホニウム酢酸エチルは化合物 (XXX) 1 モルに対して約 0.9 ないし約 1.5 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 1.2 モル用いる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、ハロゲン化炭化水素類等が好ましい。反応時間は通常約 5 分ないし約 5 時間、好ましくは約 30 分ないし約 2 時間である。反応温度は通常約 -100 ないし約 50℃、好ましくは約 -80 ないし約 50℃である。塩基としては、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、N, N, N', N'-テトラメチル-1, 8-ナフタレンジアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第 3 級アミン類等が挙げられる。



反応温度は通常約 $-80$ ないし約 $50^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $0$ ないし約 $20^{\circ}\text{C}$ である。所望により用いられる酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の鉱酸類やメタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、フルオロスルホン酸等のスルホン酸類、ギ酸、酢酸、トリクロロ酢酸等が用いられる。酸は、化合物 (XXX)

5 1モルに対し約1ないし約200モル、好ましくは約1ないし約10モル用いる。反応時間は通常1分ないし約5時間、好ましくは約30分ないし約2時間である。反応温度は通常約 $-50$ ないし約 $150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $0$ ないし約 $50^{\circ}\text{C}$ である。

この時ジエチルエーテル、ジクロロメタン、トルエン等の反応に不活性な溶媒を補助溶媒として用いても良い。また、酸による処理に代わって加熱によるこ

10 とでも合成できる。反応温度は $50$ ないし $250^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $50$ ないし $150^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は10分ないし48時間、好ましくは30分ないし5時間である。このときトルエン、ヘキサン、デカリンなどの反応に不活性な溶媒を補助溶媒として用いてもよい。生成物は粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (XXXII) は化合物 (XXXI) をラネーニッケル、スズ等の金属触媒、好ましくはラネーニッケル触媒を用いて脱硫すること、もしくはシンレット (Synlett)、663、1996年記載のテレンス (Terrence) らの方法に準じてトリフェニルホスフィンおよびp-トルエンスルホン酸を用いて脱硫することにより製

20 造できる。ラネーニッケル触媒は化合物 (XXXI) 1ミリモルに対して、約 $0.1$ ないし約 $20$ グラム、好ましくは約1ないし約5グラム用いる。本反応は無溶媒又は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、エーテル類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、アミド類、ニトリル類等の溶媒若しくはそれら  
25 の混合溶媒等が好ましい。反応時間は通常約5分ないし約48時間、好ましくは約30分ないし約10時間である。反応温度は通常約 $0$ ないし約 $150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $20$ ないし約 $100^{\circ}\text{C}$ である。生成物は触媒を除いた後、粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製するこ

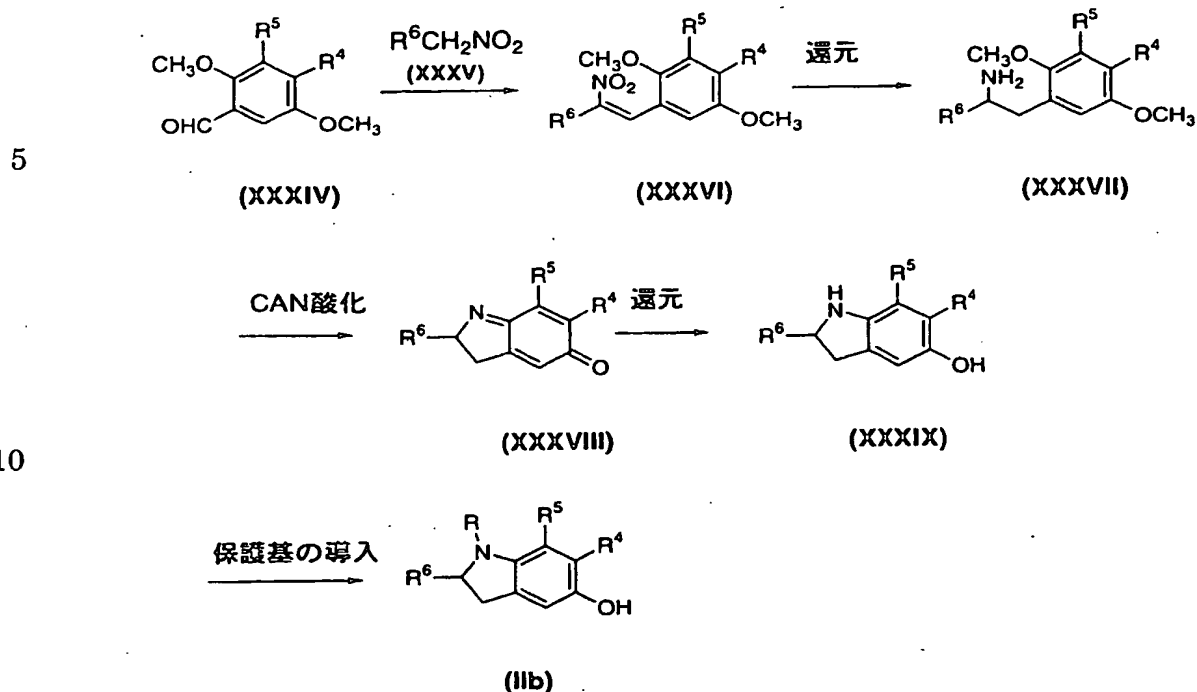
とができる。

化合物 (XXXIII) は化合物 (XXXII) を還元することによって製造される。還元  
使用される還元剤としては、例えば水素化アルミニウム、水素化ジイソブチルア  
ルミニウム等の金属水素化物類、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナ  
トリウム、Red-Al 等の金属水素錯化合物類、ボランテトラヒドロフラン錯体、ボ  
ランジメチルスルフィド錯体等のボラン錯体類、テキシルボラン、ジシamilボ  
ラン等のアルキルボラン類、ジボラン等が挙げられる。還元剤の使用量は、例えば  
5 金属水素化物類、金属水素錯化合物類の場合、化合物 (XXXII) 1 モルに対して約  
0.3 ないし約 10 モル、好ましくは約 0.5 ないし約 3.0 モル、ボラン錯体類、  
10 アルキルボラン類又はジボランの場合、化合物 (XXXII) 1 モルに対して約 1.0  
ないし約 5.0 モル、金属類の場合約 1.0 ないし約 20 当量、好ましくは約 1 ないし約 5 当量である。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。  
そのような溶媒として例えばエーテル類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類  
等の溶媒若しくはそれらの混合溶媒等が好ましい。生成物は触媒を除いた後、粗  
15 製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離  
することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に  
精製することができる。

化合物 (XIX) はまた合成法 3 - 4 に示した工程によっても製造される。



## 合成法 3 - 4



- 15 化合物(XXXVI)は化合物(XXXIV)を化合物(XXXV)と、塩基の存在下縮合させることにより製造される。化合物(XXXV)は化合物(XXXIV) 1 モルに対し、約 1.0 ないし約 300 モル、好ましくは約 3.0 ないし約 100 モル用いる。塩基としては、例えば酢酸アンモニウム、ギ酸アンモニウム等のアンモニウム塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリブ
- 20 ロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類等が挙げられる。化合物(XXXIV) 1 モルに対し塩基を約 0.1 ないし約 10.0 モル、好ましくは約
- 25 0.2 ないし約 5.0 モル用いる。本反応は無溶媒又は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、エーテル類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類等の溶媒若しくはそれらの混合溶媒等が好ましい。反応時間は通常約 30 分ないし約 48 時

間、好ましくは約1ないし約24時間である。反応温度は通常約0ないし約150℃、好ましくは約20ないし約100℃である。

化合物(XXXVII)は化合物(XXXVI)を還元することによって製造される。還元に使  
用される還元剤としては、例えば水素化アルミニウム、水素化ジイソブチルアル  
ミニウム等の金属水素化物類、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナト  
リウム等の金属水素錯化合物類、ボランテトラヒドロフラン錯体、ボランジメチ  
ルスルフィド錯体等のボラン錯体類、テキシルボラン、ジシアミルボラン等のアル  
キルボラン類、ジボラン、又は亜鉛、アルミニウム、錫、鉄等の金属類、ナト  
リウム、リチウム等のアルカリ金属／液体アンモニア（バーチ還元）等が挙げら  
れる。また、水素添加触媒としては、例えばパラジウム炭素、酸化白金、ラネー  
ニッケル、ラネーコバルト等の触媒等が用いられる。還元剤の使用量は、例えば  
金属水素化物類の場合、化合物(XXXVI) 1モルに対して約1.0ないし約10モ  
ル、好ましくは約1.0ないし約3.0モル、金属水素錯化合物類の場合、化合物  
(XXXVI) 1モルに対して約1.0ないし約10モル、好ましくは約1.0ないし約  
3.0モル、ボラン錯体類、アルキルボラン類又はジボランの場合、化合物(XXXVI)  
1モルに対して約1.0ないし約5.0モル、金属類の場合約1.0ないし約20当  
量、好ましくは約1ないし約5当量、アルカリ金属を用いる場合約1ないし約2  
0当量、好ましくは約1ないし約5当量、水素添加の場合、パラジウム炭素、酸  
化白金、ラネーニッケル、ラネーコバルト等の触媒を化合物(XXXVI)に対して約  
5ないし約1000重量%、好ましくは約10ないし約300重量%である。本  
反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として  
反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、エーテル類、脂  
肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、アミド類、有機酸類等の溶媒若しくはそれ  
らの混合溶媒等が好ましい。ラネーニッケルやラネーコバルト触媒を用いる際に  
は副反応を抑えるために、更にアンモニア等のアミン類を添加してもよい。反応  
時間は用いる還元剤の種類や量あるいは触媒の活性及び量によって異なるが、通  
常約1時間ないし約100時間、好ましくは約1時間ないし約50時間である。  
反応温度は通常約0ないし約120℃、好ましくは約20ないし約80℃である。  
水素添加触媒を用いた場合、水素の圧力は通常約1ないし約100気圧である。



生成物は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

- 化合物(XXXVII)から化合物(XXXVIII)は、化合物(XVII)から化合物(XVIII)を製造するときと同様の方法で製造される。

化合物(XXXVIII)から化合物(XXXIX)は、化合物(XVIII)から化合物(XIX)を製造するときと同様の方法で製造される。

化合物(XXXVIX)から化合物(IIb)は、化合物(XIX)から化合物(IIa)を製造するときと同様の方法で製造される。

- 10     また、前記各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ、カルボキシル、ヒドロキシを有する場合、これらの基にペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

- 15     アミノの保護基としては、例えばホルミル又はそれぞれ置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル等）、フェニルカルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等）、フェニルオキシカルボニル、 $C_{7-10}$ アラルキルオキシ-カルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル等）、トリチル、フタロイル等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、バレリル等）、ニトロ等が用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

- 25     カルボキシルの保護基としては、例えばそれぞれ置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル等）、フェニル、トリチル、シリル等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ホルミル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチルカルボニル等）、ニトロ、 $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、tert-ブチル等）、 $C_{6-10}$ アリール（例えば、フェニル、ナフチル等）等が用いられ、置換基の数は



1 ないし 3 個程度である。

ヒドロキシの保護基としては、例えばホルミル、又はそれぞれ置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル等）、フェニル、 $C_{7-11}$  アラルキル（例えば、ベンジル等）、

- 5  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル等）、フェニルオキシカルボニル、 $C_{7-11}$  アラルキルオキシ-カルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル等）、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、シリル等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、 $C_{1-6}$  アルキル（例えば、メチル、エチル、tert-ブチル等）、 $C_{7-11}$  アラルキル（例えば、ベンジル等）、 $C_{6-10}$  アリール（例えば、フェニル、ナフチル等）、ニトロ等が用いられ、置換基の数は 1 ないし 4 個程度である。
- 10

- また、保護基の除去方法としては、自体公知又はそれに準じる方法が用いられるが、例えば酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム等で処理する方法又は還元反応が用いられる。
- 15

- いずれの場合にも、更に所望により、脱保護反応、アシル化反応、アルキル化反応、水素添加反応、酸化反応、還元反応、炭素鎖延長反応、置換基交換反応を各々、単独あるいはその二つ以上を組み合わせるにより化合物 (I) を合成することができる。これらの反応は、例えば、新実験化学講座 14、15 巻、1977 年（丸善出版）等に記載の方法が採用される。
- 20

前記「アルコール類」としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、tert-ブタノール等が挙げられる。

- 前記「エーテル類」としては、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等が挙げられる。
- 25

前記「ハロゲン化炭化水素類」としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素等が挙げられる。

前記「脂肪族炭化水素類」としては、例えば、ヘキサン、ペンタン、シクロヘ

キサン等が挙げられる。

前記「芳香族炭化水素類」としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン等が挙げられる。

5 前記「芳香族アミン類」としては、例えば、ピリジン、ルチジン、キノリン等が挙げられる。

前記「アミド類」としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリクトリアミド等が挙げられる。

前記「ケトン類」としては、例えば、アセトン、メチルエチルケトン等が挙げられる。

10 前記「スルホキシド類」としては、例えば、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。

前記「ニトリル類」としては、例えば、アセトニトリル、プロピオニトリル等が挙げられる。

15 前記「有機酸類」としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。

前記「アニリン類」としては、例えば、N,N-ジエチルアニリン、N,N-ジメチルアニリン等が挙げられる。

前記「ニトロアルカン類」としては、例えば、ニトロメタン、ニトロエタン等が挙げられる。

20 上記反応により、目的物が遊離の状態で得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体又は他の塩に変換することもできる。かくして得られる化合物(I)は、公知の手段例えば転溶、濃縮、溶媒抽出、分溜、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等により反応溶液から単離、精製することができる。

25 化合物(I)又は(I')が、コンフィギュレーションアルアイソマー(配置異性体)、ジアステレオマー、コンフォーマー等として存在する場合には、所望により、前記の分離、精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、化合物(I)又は(I')がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段によりS体及びR体に分離することができる。

化合物（I）又は（I'）に立体異性体が存在する場合には、この異性体が単独の場合及びそれらの混合物の場合も本発明に含まれる。

また、化合物（I）又は（I'）は、水和物又は非水和物であってもよい。

化合物（I）又は（I'）は同位元素（例えば、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ ）等で標識されていてもよい。

化合物（I）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（I）に変換する化合物、即ち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物をいう。化合物（I）のプロドラッグとしては、化合物（I）のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例えば、化合物（I）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等）；化合物（I）の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例えば、化合物（I）の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等）；化合物（I）のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、化合物（I）のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等）；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物（I）から製造することができる。

また、化合物（I）のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような生理的条件下で化合物（I）に変化するものであってもよい。

本発明の化合物（I）又は（I'）は、優れた過酸化脂質生成抑制作用を有し、

また毒性が低く、かつ副作用も少ないため、医薬品として有用である。

本発明の化合物（I）又は（I'）は、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト等）に対して、優れた抗酸化作用に基づいた過酸化脂質生成抑制作用を示し、中枢神経系の疾患や障害、例えば虚血性の中枢神経障害（例、脳梗塞、脳出血、脳浮腫）、中枢神経損傷（例、頭部外傷、脊髄損傷、むち打ち症等）、神経変性疾患（例、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症）、血管性痴呆（例、多発性梗塞性痴呆、Binswanger病）、躁鬱病、鬱病、精神分裂病、慢性疼痛、三叉神経痛、偏頭痛、循環器系の疾患や障害、例えば虚血性心疾患（例、心筋梗塞、狭心症）、動脈硬化、PTCA後の動脈再狭窄、下部尿路の疾患や障害（例、排尿障害、尿失禁）、糖尿病性神経症等の予防及び／又は治療に対して有効であり、これらの疾患の予防・治療剤として用いられる。

化合物（I）又は（I'）は、毒性が低く、そのままあるいは自体公知の方法に従って、薬理学的に許容される担体を混合した医薬組成物、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、点鼻剤、坐剤、徐放剤、貼布剤、チューインガム等として、経口的又は非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。化合物（I）又は（I'）の本発明製剤中の含有量は、製剤全体の約0.01ないし約100重量％である。該投与量は、投与対象、投与ルート、疾患等によっても異なるが、例えばアルツハイマー病治療剤として、成人に対し、経口剤として投与する場合、有効成分として化合物（I）を約0.1ないし約20 mg/kg 体重、好ましくは約0.2ないし約10 mg/kg 体重、更に好ましくは約0.5ないし約10 mg/kg 体重、1日1ないし数回に分けて投与することができる。更に他の活性成分〔例えば、コリンエステラーゼ阻害剤（例、アリセプト（ドネペジル）等）、脳機能賦活薬（例、イデベノン、ビンポセチン等）、パーキンソン病治療薬（例、L-ドーパ等）、神経栄養因子等〕と併用してもよい。該その他の活性成分と化合物（I）又は（I'）とを自体公知の方法に従って混合し、ひとつの医薬組成物（例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等）中に製剤化して併用してもよく、

それぞれを別々に製剤化し、同一対象に対して同時に又は時間差を置いて投与してもよい。

本発明製剤の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば固形製剤  
5 における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等が挙げられる。また、必要に応じて、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を用いることもできる。

賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーン  
10 ターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。

結合剤としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、  
15 ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。

崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

20 溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が  
25 挙げられる。

懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウ



ム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。

等張化剤としては、例えばブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。

- 5 緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

無痛化剤としては、例えばベンジルアルコール等が挙げられる。

- 防腐剤としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。
- 10

抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール等が挙げられる。

#### 発明を実施するための最良の形態

- 15 本発明は、更に以下の参考例、実施例、製剤例及び実験例によって詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって、本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

- 以下の参考例、実施例中の「室温」は通常約10℃ないし約35℃を示す。％は特記しない限り重量パーセントを示す。ただし収率はmol/mol％を示す。また
- 20 塩基性シリカゲルは、富士シリシア化学株式会社製 NH-DM1020を用いた。ラネーニッケル触媒は川研ファイン株式会社製のNDHT-90を用いた。NMRスペクトルで、OHやNHプロトン等ブロードで確認できないものについてはデータに記載していない。

その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。

- 25 s : シングレット (singlet)  
d : ダブルレット (doublet)  
t : トリプレット (triplet)  
q : クアルテット (quartet)  
m : マルチプレット (multiplet)

- dd : ダブルダブレット (double doublet)  
dt : ダブルトリプレット (double triplet)  
br : ブロード (broad)  
J : カップリング定数 (coupling constant)  
5 Hz : ヘルツ (Hertz)  
CDCl<sub>3</sub> : 重クロロホルム  
DMSO-d<sub>6</sub> : 重ジメチルスルホキシド  
CD<sub>3</sub>OD : 重メタノール  
'H-NMR : プロトン核磁気共鳴  
10 THF : テトラヒドロフラン

## 実施例

### 参考例 1

#### 2, 5-ジメトキシ-3, 4-ジメチルベンズアルデヒド

- 15 1, 4-ジメトキシ-2, 3-ジメチルベンゼン (100 g, 0.60 mol) 及びジクロロメチルメチルエーテル (65 mL, 0.72 mol) のジクロロメタン (400 mL) 溶液に氷冷下四塩化チタン (IV) (100 mL, 0.91 mol) を 30 分間かけて滴下、同温で 30 分間攪拌した。反応混合物を氷 (1 kg) に注ぎ有機層を分離、水層をジクロロメタンで 2 回抽出した。合わせた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムシリカゲルを通して乾燥 (ヘキサン-酢酸エチル 5:1 で溶出)、減圧濃縮した。残  
20 渣をヘキサンから結晶化させて表題化合物 107 g を得た。

収率 92%。

融点 69-71 °C。

- 'H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.21 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.84 (3H, s), 7.14  
25 (1H, s), 10.34 (1H, s)。

### 参考例 2

#### 1, 4-ジメトキシ-2, 3-ジメチル-5-(2-ニトロ-1-プロペニル)ベンゼン

2, 5-ジメトキシ-3, 4-ジメチルベンズアルデヒド (38.9 g, 0.20 mol)、酢酸アンモニウム (10 g, 0.13 mol) 及びニトロエタン (200 mL) の混合物を 2 時間加

熱還流した。反応混合物をジイソプロピルエーテルで希釈し水及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をヘキサンから再結晶して表題化合物 33.6 g を得た。

収率 67%。

5 融点 76-81 °C。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.19 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.43 (3H, d, J = 0.6 Hz), 3.65 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.65 (1H, s), 8.27 (1H, s)。

参考例 3

2, 3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-2, 6, 7-トリメチル-1H-インドール-1-カルバルデヒド  
10 ド

1, 4-ジメトキシ-2, 3-ジメチル-5-(2-ニトロ-1-プロペニル)ベンゼン (2.51 g, 9.99 mmol) の THF (35 mL) 溶液に氷冷下水素化リチウムアルミニウム (1.0 g, 26 mmol) を加え、6 時間加熱還流した。反応混合物にハイフロスーパーセル (商品名) (5 g) を加え、氷冷下水 (1.5 mL) を滴下した。得られた混合物を酢酸エチルに懸濁、ろ過、減圧濃縮して油状物を得た。これをアセトニトリル (10 mL) に溶解し、硝酸二アンモニウムセリウム (IV) (10.9 g, 19.9 mmol) のアセトニトリル (20 mL) 及び水 (20 mL) 溶液を氷冷下滴下、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し炭酸水素ナトリウムで中和、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮して固体を得た。これを酢酸エチルに溶解、ハイドロサルファイトナトリウム水溶液と混合し、振とう、析出した固体をろ取して 2, 3-ジヒドロ-2, 6, 7-トリメチル-1H-インドール-5-オール 0.79 g を得た。

収率 45%。

ギ酸 (4 mL) に無水酢酸 (0.76 mL, 8.1 mmol) を加え、室温で 15 分間攪拌した。この溶液に 2, 3-ジヒドロ-2, 6, 7-トリメチル-1H-インドール-5-オール (0.71 g, 4.0 mmol) を加え室温で 5 時間攪拌した。反応混合物に氷を加え、析出した固体をろ取して表題化合物 0.40 g を得た。

収率 49%。

融点 155-159 °C。



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.25 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.19 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.45 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz), 3.29 (1H, dd,  $J = 15.6, 8.7$  Hz), 4.85-5.02 (1H, m,  $J = 7.1$  Hz), 6.66 (1H, s), 8.73 (1H, s)。

#### 参考例 4

#### 5 2, 3-ジヒドロ-2, 6, 7-トリメチル-5-[(2-メチル-2-プロペニル)オキシ]-1H-インドール-1-カルバルデヒド

2, 3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-2, 6, 7-トリメチル-1H-インドール-1-カルバルデヒド (0.50 g, 2.4 mmol)、3-クロロ-2-メチル-1-プロペン (0.29 mL, 2.9 mmol) 及び炭酸カリウム (0.50 g, 3.6 mmol) の DMF (6 mL) 懸濁液を、窒素雰囲気下 10 60℃で 14 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 3:1) に供し、表題化合物 0.60 g を得た。

収率 96%。

#### 15 油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.25 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.85 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.48 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz), 3.33 (1H, dd,  $J = 15.6, 8.6$  Hz), 4.39 (2H, s), 4.85-5.05 (1H, m), 4.99 (1H, s), 5.11 (1H, s), 6.66 (1H, s), 8.75 (1H, s)。

#### 20 参考例 5

#### 2, 3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-2, 6, 7-トリメチル-4-(2-メチル-2-プロペニル)-1H-インドール-1-カルバルデヒド

2, 3-ジヒドロ-2, 6, 7-トリメチル-5-[(2-メチル-2-プロペニル)オキシ]-1H-インドール-1-カルバルデヒド (0.59 g, 2.3 mmol) の N,N-ジエチルアニリン (3 25 mL) 溶液を、窒素雰囲気下 200℃で 4.5 時間攪拌した。反応混合物をジエチルエーテルに溶解し、1 規定塩酸、水及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物 0.41 g を得た。

収率 69%。

融点 133-135 °C。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.75 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.46 (1H, d, J = 16.2 Hz), 3.1-3.3 (1H, m), 3.30 (2H, s), 4.8-5.05 (1H, m), 4.82 (1H, s), 4.92 (1H, s), 5.09 (1H, s), 8.74 (1H, s)。

## 5 参考例 6

### 2,5-ジメトキシ-3,4-ジメチルベンゼンアセトニトリル

2,5-ジメトキシ-3,4-ジメチルベンズアルデヒド (68.0 g, 0.350 mol) のメタノール (400 mL) 懸濁液に氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (6.63 g, 0.175 mol) を加え、同温で 15 分間攪拌した。反応混合物に水 (20 mL) を加えた後、減圧濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。固体をヘキサンで洗浄してアルコール体 66.9 g を得た。これを THF (400 mL) に溶解し、氷冷下三臭化リン (24 mL, 0.25 mol) を滴下、同温で 5 分間、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を氷水 (400 mL) に注ぎ有機層を分離、水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をメタノールから結晶化させてプロモ体 66.5 g を得た。

収率 74%。

この 53.7 g (0.21 mol) をアセトニトリル (170 mL) に溶解し、シアン化ナトリウム (11.2 g, 0.23 mol) の水 (100 mL) 及びアセトニトリル (100 mL) 溶液に 10 分間かけて滴下し、室温で 19 時間攪拌した。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶して表題化合物 33.2 g を得た。

収率 77%。

融点 98-99 °C。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.14 (3H, s), 2.21 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.74 (2H, s), 3.82 (3H, s), 6.72 (1H, s)。

## 参考例 7

## 2, 5-ジメトキシ-3, 4-ジメチルベンゼンエタンアミン 塩酸塩

2, 5-ジメトキシ-3, 4-ジメチルベンゼンアセトニトリル (20.6 g, 0.100 mol) のエタノール (100 mL) 溶液に飽和アンモニア-エタノール溶液 (250 mL) 及び ラネーニッケル (15 g) を加え、水素雰囲気下 (5.5 気圧) 50℃で 2.5 時間攪拌 5 した。触媒をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をメタノールに溶解し、10% 塩 化水素-メタノール溶液 (50 mL) を加え、減圧濃縮した。残渣をメタノール-ジ エチルエーテルから再結晶して表題化合物 18.4 g を得た。

収率 75%。

融点 237-240 °C。

10 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.04 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.8-3.1 (4H, m), 3.60 (3H, s), 3.75 (3H, s), 6.69 (1H, s), 8.15 (3H, br)。

## 参考例 8

## 2, 3-ジヒドロ-6, 7-ジメチル-1H-インドール-5-オール

2, 5-ジメトキシ-3, 4-ジメチルベンゼンエタンアミン塩酸塩 (12.3 g, 0.05 15 mol) の水 (50 mL) 懸濁液に硝酸二アンモニウムセリウム (IV) (60.3 g, 0.11 mol) のアセトニトリル (100 mL) 及び水 (100 mL) 溶液を、氷冷下 30 分間かけ て滴下し室温で1時間攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム (65.6 g, 0.78 mol) の水 (250 mL)-酢酸エチル (250 mL) 懸濁液に滴下し、室温で 10 分間攪拌した。この混合物をろ過し、有機層を分離、水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせ 20 た有機層を水洗後、80% ハイドロサルファイトナトリウム (21.8 g, 0.10 mol) の 水 (200 mL) 溶液と混合し、振とう、水層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗 浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をエタノール-ジイ ソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物 5.79 g を得た。

収率 71%。

25 融点 164-167 °C。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.07 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.98 (2H, t, J = 8.2 Hz), 3.51 (2H, t, J = 8.2 Hz), 6.50 (1H, s)。

## 参考例 9

## 2, 3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-6, 7-ジメチル-1H-インドール-1-カルバルデヒド

- ギ酸 (100 mL) に氷冷下無水酢酸 (23 mL, 0.24 mol) を加え、室温で 40 分間攪拌した。この溶液に氷冷下 2, 3-ジヒドロ-6, 7-ジメチル-1H-インドール-5-オール (20.0 g, 0.12 mol) を加え室温で 75 分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、クロロホルム-メタノール混合物に溶解した。これに炭酸水素ナトリウム水溶液
- 5 を加えて中和、有機層を分離、水層をクロロホルムで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。固体をジイソプロピルエーテルで洗浄して表題化合物 22.0 g を得た。

収率 94%。

融点 192-193 °C。

- 10 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.19 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.98 (2H, t, J = 7.9 Hz), 4.12 (2H, t, J = 7.9 Hz), 5.6-6.1 (1H, br), 6.66 (1H, s), 8.77 (1H, s)。

#### 参考例 10

2, 3-ジヒドロ-6, 7-ジメチル-5-[(2-メチル-2-プロペニル)オキシ]-1H-インドール-1-カルバルデヒド

- 15 2, 3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-6, 7-ジメチル-1H-インドール-1-カルバルデヒド (21.8 g, 0.11 mol)、3-クロロ-2-メチル-1-プロペン (15 mL, 0.15 mol) 及び炭酸カリウム (23.6 g, 0.17 mol) の DMF (200 mL) 懸濁液を、窒素雰囲気下 60°C で 15 時間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで 4 回抽出した。合わせた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、活性炭処理、ろ過、減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶して表
- 20 題化合物 20.6 g を得た。

収率 74%。

分析用試料はエタノール-ヘキサンから再結晶した。

融点 81-83 °C。

- 25 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.84 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.33 (3H, s), 3.01 (2H, t, J = 7.8 Hz), 4.12 (2H, t, J = 7.8 Hz), 4.40 (2H, s), 4.99 (1H, s), 5.10 (1H, s), 6.67 (1H, s), 8.78 (1H, s)。

#### 参考例 11

2, 3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-6, 7-ジメチル-4-(2-メチル-2-プロペニル)-1H-イン

## ドール-1-カルバルデヒド

2, 3-ジヒドロ-6, 7-ジメチル-5-[(2-メチル-2-プロペニル)オキシ]-1H-インドール-1-カルバルデヒド (25.2 g, 0.103 mol) の N,N-ジエチルアニリン (50 mL) 溶液を窒素雰囲気下、200℃で8時間攪拌した。反応混合物を一晩放置後ジイソプロピルエーテルを加え、結晶をろ取、エタノールから再結晶して表題化合物 20.4 g を得た。

収率 81%。

融点 150-152 °C。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.75 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.96 (2H, t, J = 7.9 Hz), 3.32 (2H, s), 4.12 (2H, t, J = 7.9 Hz), 4.82 (1H, s), 4.92 (1H, s), 5.18 (1H, s), 8.77 (1H, s)。

## 参考例 1 2

N-(2, 3-ジヒドロ-2, 2, 6, 7-テトラメチル-1-ベンゾフラン-5-イル)カルバミン酸 tert-ブチル

2, 3-ジヒドロ-2, 2, 6, 7-テトラメチル-1-ベンゾフラン-5-アミン塩酸塩 (0.49 g, 2.2 mmol) の THF (5 mL) 懸濁液に、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.1 mL, 2.2 mmol) を加え、窒素雰囲気下激しく攪拌した。結晶の溶解後、二炭酸ジ-tert-ブチル (0.51 g, 2.3 mmol) を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶して表題化合物 0.51 g を得た。

収率 80%。

融点 134-135 °C。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.44 (6H, s), 1.50 (9H, s), 2.11 (6H, s), 2.97 (2H, s), 6.02 (1H, br s), 7.12 (1H, br s)。

## 参考例 1 3

N-[2, 3-ジヒドロ-2-(ヨードメチル)-2, 6, 7-トリメチル-1-ベンゾフラン-5-イル]カルバミン酸 tert-ブチル

N-[4-ヒドロキシ-2, 3-ジメチル-5-(2-メチル-2-プロペニル)フェニル]ホルム



アミド (11.6 g, 52.9 mmol) のジクロロメタン (90 mL) 及びメタノール (90 mL) 溶液に炭酸カルシウム (7.51 g, 75.0 mmol) を加えた。この懸濁液に氷冷下、ジクロロヨウ素酸ベンジルトリメチルアンモニウム (20.1 g, 57.8 mmol) を少しずつ加え、窒素雰囲気下同温で 5 分間、室温で 15 分間攪拌した。反応混合物をろ過し、減圧濃縮した。残渣に 5% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (150 mL) を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、活性炭処理、ろ過、減圧濃縮した。残渣をメタノール (90 mL) に溶解し、2 規定塩酸 (90 mL) を加え、窒素雰囲気下 45 分間加熱還流した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム (20 g, 0.24 mol) の水 (100 mL) - 酢酸エチル (100 mL) 懸濁液に滴下して中和、有機層を分離し水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、活性炭処理、ろ過した。得られた溶液を約 100 mL に減圧濃縮し、二炭酸ジ-tert-ブチル (12.7 g, 58.2 mmol) を加え、窒素雰囲気下室温で 2.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 10:1) に供し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して表題化合物 15.8 g を得た。

収率 72%。

融点 145-148 °C。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50 (9H, s), 1.64 (3H, s), 2.12 (6H, s), 3.03 (1H, d, J = 15.9 Hz), 3.29 (1H, d, J = 15.9 Hz), 3.40 (2H, s), 6.03 (1H, br s), 7.14 (1H, br s)。

#### 参考例 14

N-(2,3-ジメチルフェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド

2,3-ジメチルアニリン (25.3 g, 0.21 mol) 及びトリエチルアミン (25.3 g, 0.25 mol) の THF (250 mL) 溶液に氷冷下トリフルオロ酢酸無水物 (33 mL, 0.23 mol) を 10 分間かけて滴下し、同温で 10 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジイソプロピルエーテルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、活性炭処理、ろ過、減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶して表題化合物 42.2 g を得た。

収率 93%。

融点 102-103 °C。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.17 (3H, s), 2.32 (3H, s), 7.08-7.21 (2H, m), 7.42-7.50 (1H, m), 7.50-8.00 (1H, br)。

5 参考例 15

2, 3-ジメチル-N-(2-メチル-2-プロペニル)ベンゼンアミン

N-(2, 3-ジメチルフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド (6.53 g, 30.1 mmol) のアセトン (50 mL) 溶液に、ヨウ化カリウム (4.99 g, 30.1 mmol)、3-クロロ-2-メチル-1-プロペン (8.9 mL, 90 mmol) 及び砕いた 85% 水酸化カリウム (5.8 g, 88 mmol) を加え、80 分間加熱還流した。反応混合物に水を加え、ヘキサンで 2 回抽出した。合わせた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 100:1 の後 30:1) に供し、表題化合物 4.67 g を得た。

15 収率 89%。

油状物。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.80 (3H, d, J = 0.8 Hz), 2.08 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.72 (2H, s), 4.86-5.02 (2H, m), 6.47 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.58 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.00 (1H, t, J = 7.9 Hz)。

20 参考例 16

2, 3-ジヒドロ-2, 2, 6, 7-テトラメチル-1H-インドール

2, 3-ジメチル-N-(2-メチル-2-プロペニル)ベンゼンアミン (3.77 g, 21.5 mmol) のキシレン (35 mL) 溶液に塩化亜鉛 (8.80 g, 64.6 mmol) を加え、150°C で 3.5 時間攪拌した。加熱を止め、得られた熱混合物に酢酸ナトリウム (10.6 g, 0.129 mol) の水 (30 mL) 溶液を注意深く滴下した。得られた溶液を冷却し、有機層を分離、水層をトルエンで抽出した。合わせた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 20:1) に供し、表題化合物 2.91 g を得た。



収率 77%。

油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.33 (6H, s), 2.02 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.60-4.00 (1H, br), 2.85 (2H, s), 6.55 (1H, d,  $J = 7.3$  Hz), 6.82 (1H, d,  $J = 7.3$  Hz)。

5 参考例 17

2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-2,2,6,7-テトラメチル-1H-インドール-1-カルバル  
デヒド

- 65% ニトロソジスルホン酸カリウム (14.4 g, 34.9 mmol) の pH 6.86 リン酸  
緩衝液 (460 mL) 溶液に 2,3-ジヒドロ-2,2,6,7-テトラメチル-1H-インドール  
10 (2.91 g, 16.6 mmol) のメタノール (80 mL) 溶液を加え、室温で 15 分間攪拌し  
た。反応混合物を酢酸エチルで 3 回抽出し、合わせた有機層を水洗した。この溶  
液にハイドロサルファイトナトリウム (6.36 g, 36.5 mmol) の水 (75 mL) 溶液  
を混合し、振とう、水層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシ  
ウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をギ酸 (5 mL) に溶解し、無水酢酸 (3.2  
15 mL, 34 mmol) のギ酸 (5 mL) 溶液 (予め室温で 20 分間攪拌) を滴下、室温で 1  
時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和、  
クロロホルムで 3 回抽出した。合わせた有機層を水洗、減圧濃縮した。残渣をメ  
タノール (30 mL) 及びクロロホルム (15 mL) に溶解し、氷冷下 1 規定水酸化ナ  
トリウム水溶液を加え、同温で 10 分間攪拌した。反応混合物を 1 規定塩酸で中和  
20 し、クロロホルムで 3 回抽出した。合わせた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、  
硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をエタノール-ジイソプ  
ロピルエーテルから再結晶して表題化合物 1.48 g を得た。

収率 41%。

融点 202-204 °C。

- 25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.51 (3H, s), 1.61, 1.66 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.18, 2.30  
(3H, s), 2.82, 2.88 (2H, s), 5.32, 5.47 (1H, br s), 6.55 (1H, s), 8.33, 8.84  
(1H, s)。

参考例 18

2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-2,2,6,7-テトラメチル-4-(2-メチル-2-プロペニ



ル)-1H-インドール-1-カルバルデヒド

2, 3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-2, 2, 6, 7-テトラメチル-1H-インドール-1-カルバルデヒド (1.86 g, 8.5 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 懸濁液に 66% 水素化ナトリウム油分散物 (0.37 g, 10 mmol) を加え、窒素雰囲気下室温で 5 分間攪拌した。得られた混合物に 3-クロロ-2-メチル-1-プロペン (1.1 mL, 11 mmol) を加え、窒素雰囲気下室温で 10 分間、60℃で 10 分間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮して油状物 2.51 g を得た。これを N, N-ジエチルアニリン (5 mL) に溶解し、窒素雰囲気下 200℃で 8 時間攪拌した。反応混合物を冷却後ヘキサンを加えて結晶化させ、エタノール-ヘキサンから再結晶して表題化合物 1.71 g を得た。収率 74%。

融点 116-118℃。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.52 (3H, s), 1.61 (3H, s), 1.73, 1.75 (3H, s), 2.15, 2.29 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.81, 2.86 (2H, s), 3.28 (2H, s), 4.79 (1H, br s), 4.89, 4.91 (1H, s), 5.06, 5.08 (1H, s), 8.34, 8.84 (1H, s)。

#### 参考例 19

N-メチル-N-(4-ピペリジニル)-1, 3-ベンゾチアゾール-2-アミン 塩酸塩

4-[メチル[(フェニルアミノ)チオキソメチル]アミノ]-1-ピペリジンカルボン酸エチル (4.02 g, 12.5 mmol) の四塩化炭素 (25 mL) 懸濁液に臭素 (2.00 g, 12.5 mmol) の四塩化炭素 (10 mL) 溶液を滴下し、室温で 30 分間攪拌後 1 時間加熱還流した。不溶物をろ取り、ヘキサンで洗浄した。これを 48% 臭化水素酸 (40 mL) に溶解し、2 時間加熱還流した。反応混合物を氷冷し、25% アンモニア水で中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣にジイソプロピルエーテルを加え、不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をメタノールに溶解し、10% 塩化水素-メタノール溶液 (11 mL) を加え減圧濃縮した。残渣をメタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物 2.53 g を得た。収率 71%。



融点 287-289 °C。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.80-2.00 (2H, m), 2.00-2.29 (2H, m), 2.91-3.26 (2H, m),  
3.04 (3H, s), 3.28-3.47 (2H, m), 4.36-4.58 (1H, m), 7.04-7.17 (1H, m),  
7.26-7.37 (1H, m), 7.50 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.0 Hz), 9.11  
5 (2H, br s)。

#### 参考例 20

##### 4-メトキシ-2,3-ジメチルアニリン

4-メトキシ-2,3-ジメチルニトロベンゼン (21.2 g, 0.15 mol) をエタノール  
(300 mL) に溶解し、10%-パラジウム炭素 (50% 含水物, 1.36 g) を加えた。40°C  
10 にて水素雰囲気下、2 時間反応した。冷却後触媒を除去し、減圧下エタノールを  
留去後、残留物を酢酸エチルにて希釈した。5%-ハイドロサルファイトナトリウム  
にて洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、少量のシリカゲルカラムクロマトグラ  
フィー(酢酸エチル, 1:1) にて精製した。減圧下溶媒を留去し、ヘキサンより結晶  
化することにより表題化合物 15.8 g を得た。

15 収率 70%。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.10 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.95 (2H, br), 3.75 (3H, s), 6.53  
(1H, d, J = 8.6 Hz), 6.62 (1H, d, J = 8.6 Hz)。

#### 参考例 21

##### 6,7-ジメチル-5-メトキシ-3-(メチルチオ)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

(メチルチオ)酢酸メチル (40.8 mL, 317 mmol) のジクロロメタン (1100 mL)  
20 溶液に塩化スルフリル (26.6 mL, 331 mmol) を-78°Cにて加え、15 分間攪拌した。  
さらに、4-メトキシ-2,3-ジメチルアニリン (41.7 g, 276 mmol) とプロトンスポン  
ジ (62.1 g, 290 mmol) のジクロロメタン (200 mL) 溶液を1時間かけて滴下し、  
同温にて1時間攪拌した。トリエチルアミン (43 mL, 308 mmol) を加え、室温  
25 まで徐々に昇温した。室温にて2時間攪拌後、水を加え、有機層を飽和重曹水お  
よび飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。  
残留物にトルエン (300 mL) を加え、還流下1時間攪拌した。溶媒を減圧下溶媒  
を留去し、酢酸エチルより結晶化することにより、表題化合物 30.0 g を得た。  
収率 46%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.03 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.19 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.27 (1H, s), 6.82 (1H, s), 8.85 (1H, brs)。

参考例 2 2

6,7-ジメチル-5-メトキシ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

- 5     6,7-ジメチル-5-メトキシ-3-(メチルチオ)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン (30 g, 126 mmol) のジクロロメタン (600 mL) 溶液にトリフェニルホスフィン (40 g, 153 mmol) およびトルエンスルホン酸 1 水和物 (29 g, 153 mmol) を室温にて加え、3 時間攪拌した。反応液を冷水に注ぎ、析出した結晶をろ取した。ジクロロメタンおよび水にて洗浄し、表題化合物 17.5 g を得た。

- 10    収率 72%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.05 (3H, s), 2.10 (3H, s), 3.37 (1H, br), 3.42 (2H, s), 3.70 (3H, s), 6.76 (1H, s)。

参考例 2 3

6,7-ジメチル-5-メトキシ-1,2-ジヒドロ-1H-インドール

- 15     6,7-ジメチル-5-メトキシ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン (17.5 g, 91.5 mmol) の THF (500 mL) 溶液に、0℃にて 1M-ボラン THF 錯塩 (306 mmol) を滴下後、60℃にて 3 時間攪拌した。氷冷後、水 (100 mL) に滴下した。減圧下 THF を留去し、濃塩酸 (100 mL) を加え、還流下 2 時間攪拌した。氷冷下 12 規定水酸化ナトリウムにて中和後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、少量のシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル) にて精製した。減圧下溶媒を留去し、ヘキサンより結晶化することにより表題化合物 8.18 g を得た。

収率 66%。

融点 54–56℃

- 25     $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.07 (3H, s), 2.12 (3H, s), 3.03 (2H, t,  $J = 8.3$  Hz), 3.53 (2H, t,  $J = 8.3$  Hz), 3.76 (3H, s), 6.65 (1H, s) 。

参考例 2 4

1-メトキシカルボニル-6,7-ジメチル-5-メトキシ-1,2-ジヒドロ-1H-インドール

6,7-ジメチル-5-メトキシ-1,2-ジヒドロ-1H-インドール (2.7 g, 15.2 mmol) の



- 5 酢酸エチル (30 mL) 溶液に炭酸カリウム (4.3 g, 31 mmol) および水 (30 mL) を加え、0℃にてクロロ炭酸メチル (1.5 mL, 19.4 mmol) を滴下した。室温にて 1 時間攪拌した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、少量のシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル, 1:1) にて精製した。減圧下溶媒を留去し、表題化合物 3.5 g を油状物として得た。

収率 98%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.15 (6H, s), 2.95 (2H, t,  $J = 8.5$  Hz), 3.77 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.11 (2H, t,  $J = 8.5$  Hz), 6.65 (1H, s)。

参考例 2 5

- 10 4-ブロモ-1-メトキシカルボニル-6,7-ジメチル-5-メトキシ-1,2-ジヒドロ-1H-インドール

- 1-メトキシカルボニル-6,7-ジメチル-5-メトキシ-1,2-ジヒドロ-1H-インドール (3.2 g, 13.6 mmol) の酢酸 (16 mL) 溶液に、10℃にて臭素 (0.9 mL, 17.5 mmol) を滴下した。室温にて 30 分攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残留物に 5% 亜硫酸ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和重曹水および飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル, 10:1) にて精製した。減圧下溶媒を留去し、表題化合物 3.4 g を油状物として得た。
- 15

収率 81%。

- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.10 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.98 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 3.75 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.12 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz)。

参考例 2 6

1-(tert-ブチキシルカルボニル)-6,7-ジメチル-5-メトキシ-1,2-ジヒドロ-1H-インドール

- 25 6,7-ジメチル-5-メトキシ-1,2-ジヒドロ-1H-インドール (2.0 g, 11.3 mmol) の THF (20 mL) 溶液にトリエチルアミン (2.4 mL, 17.2 mmol)、二炭酸ジ tert-ブチル (2.68 g, 12.3 mmol) を 0℃にて加えた。室温にて 1 時間攪拌後、減圧下溶媒を留去し、ヘキサンより結晶化し、表題化合物 2.27 g を得た。

収率 73%。

融点 124–128°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.51 (9H, s), 2.13 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.93 (2H, t,  $J$  = 7.3 Hz), 3.78 (3H, s), 4.07 (2H, t,  $J$  = 7.3 Hz), 6.64 (1H, s)。

#### 参考例 27

#### 5 4-ブromo-1-(tert-ブチキシルカルボニル)-6,7-ジメチル-5-メトキシ-1,2-ジヒドロ-1H-インドール

1-(tert-ブチキシルカルボニル)-6,7-ジメチル-5-メトキシ-1,2-ジヒドロ-1H-インドール (2.00 g, 7.2 mmol) の酢酸 (16 mL) 溶液に酢酸ナトリウム (0.89 g, 10.8 mmol) を加えた後、室温にて臭素 (0.42 mL, 8.2 mmol) を滴下した。1 時間攪拌後、反応液を減圧下濃縮後、残留物に 5% 亜硫酸ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和重曹水および飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル, 10:1) にて精製した。減圧下溶媒を留去し、表題化合物 1.61 g を油状物として得た。

15 収率 71%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.51 (9H, s), 2.10 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.96 (2H, t,  $J$  = 7.6 Hz), 3.74 (3H, s), 4.07 (2H, t,  $J$  = 7.3 Hz)。

#### 実施例 1

#### 1,6,7,8-テトラヒドロ-2,2,4,5-テトラメチル-2H-フロ[3,2-e]インドール

20 2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-6,7-ジメチル-4-(2-メチル-2-プロペニル)-1H-インドール-1-カルバルデヒド (1.23 g, 5.0 mmol) のメタノール (4 mL) 溶液に濃塩酸 (2 mL) –メタノール (1 mL) 溶液を加え、窒素雰囲気下 2 時間加熱還流した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム (3.02 g, 35.9 mmol) の水 (10 mL) –酢酸エチル (10 mL) 混合物に加えて中和し、有機層を分離、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、活性炭で処理、ろ過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル–ヘキサンから再結晶して表題化合物 497 mg を得た。

収率 46%。

融点 107–109 °C。



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.45 (6H, s), 2.04 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.2-2.7 (1H, br), 2.8-3.0 (2H, m), 2.89 (2H, s), 3.54 (2H, t, J = 8.2 Hz)。

### 実施例 2

1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 2, 4, 5, 7-ペンタメチル-2H-フロ[3, 2-e]インドール 塩  
5 酸塩

2, 3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-2, 6, 7-トリメチル-4-(2-メチル-2-プロペン-1-イル)-1H-インドール-1-カルバルデヒド (0.26 g, 1.0 mmol) のエタノール (3 mL) 溶液に、濃塩酸 (0.5 mL) を加え 1 時間加熱還流した。反応混合物を活性炭で処理し、ろ過、減圧濃縮した。残渣をエタノール-ジエチルエーテルから再結晶し

10 て表題化合物 0.14 g を得た。

収率 52%。

融点 204-208 °C。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.47 (6H, s), 1.82 (3H, d, J = 6.2 Hz), 2.08 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.7-2.9 (1H, m), 3.24 (1H, dd, J = 16.0, 7.8 Hz), 4.3-4.5 (1H, m),  
15 10.7-11.1 (1H, m), 11.4-11.7 (1H, m)。

### 実施例 3

1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 2, 4, 5, 7, 7-ヘキサメチル-2H-フロ[3, 2-e]インドール  
シュウ酸塩

N-(2, 3-ジヒドロ-2, 2, 6, 7-テトラメチル-1-ベンゾフラン-5-イル)カルバミン  
20 酸 tert-ブチル (0.50 g, 1.7 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液に 66% 水素化ナトリウム油分散物 (83 mg, 2.3 mmol) を加え、窒素雰囲気下室温で 15 分間攪拌した。これに 3-クロロ-2-メチル-1-プロペン (0.28 mL, 2.8 mmol) を滴下し、室温で 15 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、  
25 ろ過、減圧濃縮して油状物 637 mg を得た。この 470 mg に 10% 塩化水素-メタノール溶液 (3 mL) を加え、窒素雰囲気下 50°C で 40 分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮して油状物 350 mg を得た。この 295 mg をキシレン (1.5 mL)

に溶解し、塩化亜鉛 (0.48 g, 3.5 mmol) を加え、窒素雰囲気下 2 時間加熱還流した。反応混合物に 5 規定 水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL, 10 mmol) を加え、キシレンで 2 回抽出した。合わせた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 10:1) に供し、固体 216 mg を得た。この 164 mg をエタノール (1 mL) に溶解し、シュウ酸 (60 mg, 0.67 mmol) のエタノール (1 mL) 溶液を加えた。この溶液にジエチルエーテルを加えて結晶化させて表題化合物 180 mg を得た。

収率 67%。

10 融点 223-230 °C (昇華)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.33 (6H, s), 1.37 (6H, s), 1.96 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.72 (2H, s), 2.84 (2H, s)。

#### 実施例 4

1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-(ヨードメチル)-2, 4, 5-トリメチル-2H-フロ[3, 2-e]インドール-6-カルバルデヒド

2, 3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-6, 7-ジメチル-4-(2-メチル-2-プロペニル)-1H-インドール-1-カルバルデヒド (4.91 g, 20.0 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 及びメタノール (20 mL) 懸濁液に炭酸カルシウム (2.60 g, 26.0 mmol) を加えたあと氷冷し、窒素雰囲気下、ジクロロヨウ素酸ベンジルトリメチルアンモニウム (7.66 g, 22.0 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 溶液を 10 分間かけて滴下、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物をろ過、減圧濃縮した。残渣に亜硫酸水素ナトリウム (2.50 g) の水 (50 mL) 溶液を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 5:1 の後 2:1) に供し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから結晶化させて表題化合物 4.34 g を得た。

収率 58%。

融点 102-103 °C。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.67 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.90 (2H, t, J



= 7.7 Hz), 2.96 (1H, d, J = 15.9 Hz), 3.23 (1H, d, J = 15.9 Hz), 3.43 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 7.7 Hz), 8.15 (1H, s)。

#### 実施例 5

1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-(ヨードメチル)-2, 4, 5-トリメチル-2H-フロ [3, 2-e] イ  
5     ンドール

1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-(ヨードメチル)-2, 4, 5-トリメチル-2H-フロ [3, 2-e]  
インドール-6-カルバルデヒド (7.95 g, 21.4 mmol) のメタノール (25 mL) 溶液  
に 2 規定塩酸 (25 mL) を加え、窒素雰囲気下 1 時間加熱還流した。反応混合物  
を炭酸水素ナトリウム (6.3 g, 75 mmol) の水 (25 mL)-酢酸エチル (25 mL) 混  
10   合物に滴下して中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水及び飽和  
食塩水で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲ  
ルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 1:1) に供し、ジイソプロ  
ピルエーテル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 6.39 g を得た。

収率 87%。

15   融点 97-98 °C。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.65 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.92 (2H, t, J  
= 8.3 Hz), 2.94 (1H, d, J = 15.5 Hz), 3.21 (1H, d, J = 15.5 Hz), 3.41 (2H,  
s), 3.55 (2H, t, J = 8.3 Hz)。

#### 実施例 6

20   1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-(ヨードメチル)-2, 4, 5, 7, 7-ペンタメチル-2H-フロ  
[3, 2-e]インドール-6-カルバルデヒド

2, 3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-2, 2, 6, 7-テトラメチル-4-(2-メチル-2-プロペニ  
ル)-1H-インドール-1-カルバルデヒド (1.60 g, 5.85 mmol) のジクロロメタン  
(15 mL) 及びメタノール (5 mL) 溶液に炭酸カルシウム (0.76 g, 7.6 mmol) 及  
25   びジクロロヨウ素酸ベンジルトリメチルアンモニウム (2.24 g, 6.44 mmol) を加  
え、室温で 15 分間攪拌した。反応混合物をろ過、減圧濃縮した。残渣に 5% 亜硫  
酸水素ナトリウム水溶液 (15 mL) を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた  
有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮  
した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチ



ル 10:1) に供し、表題化合物 1.93 g を得た。

収率 83%。

油状物。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.47-1.70 (9H, m), 2.12, 2.26 (6H, s), 2.76, 2.81 (2H, s),  
5 2.92 (1H, d, J = 16.2 Hz), 3.20 (1H, d, J = 16.2 Hz), 3.42 (2H, s), 8.34,  
8.85 (1H, s)。

#### 実施例 7

1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-(ヨードメチル)-2, 4, 5, 7, 7-ペンタメチル-2H-フロ  
[3, 2-e]インドール

10 1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-(ヨードメチル)-2, 4, 5, 7, 7-ペンタメチル-2H-フロ  
[3, 2-e]インドール-6-カルバルデヒド (1.93 g, 4.83 mmol) のメタノール (10  
mL) 溶液に濃塩酸 (3 mL) を加え、窒素雰囲気下 3 時間加熱還流した。反応混合  
物を炭酸水素ナトリウム (3.7 g, 44 mmol) の水-酢酸エチル混合物に滴下して  
中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、  
15 硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロ  
マトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 10:1) に供し、表題化合物 1.56 g を得  
た。

収率 87%。

無晶形。

20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.34 (6H, s), 1.64 (3H, s), 1.70-2.70 (1H, br), 2.00 (3H,  
s), 2.07 (3H, s), 2.75 (2H, s), 2.90 (1H, d, J = 15.8 Hz), 3.16 (1H, d, J  
= 15.8 Hz), 3.41 (2H, s)。

#### 実施例 8

1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 4, 5-トリメチル-2-[(4-フェニルピペリジノ)メチル]-  
25 2H-フロ[3, 2-e]インドール フマル酸塩

1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-(ヨードメチル)-2, 4, 5-トリメチル-2H-フロ[3, 2-e]  
インドール (2.06 g, 6.00 mmol)、4-フェニルピペリジン (1.96 g, 12.2 mmol) 及  
び炭酸カリウム (1.66 g, 12.0 mmol) の N, N-ジメチルアセトアミド (20 mL) 懸  
濁液を窒素雰囲気下 2.5 時間加熱還流した。反応混合物に水を加え、酢酸エチル



で 2 回抽出した。合わせた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル-トリエチルアミン 20:10:1）に供し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから結晶化させて遊離塩基 1.55 g を得た。収率 69%。この  
5 377 mg (1.00 mmol) をメタノール (2.5 mL) に溶解し、フマル酸 (116 mg, 0.999 mmol) のメタノール (1 mL) 溶液を加え、減圧濃縮した。残渣をメタノールから結晶化させて表題化合物 286 mg を得た。

収率 58%。

融点 202-204 °C (分解)。

10 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.35 (3H, s), 1.5-1.8 (4H, m), 1.92 (6H, s), 2.1-2.6 (3H, m), 2.57 (2H, s), 2.6-2.9 (3H, m), 2.9-3.1 (1H, m), 3.03 (1H, d, J = 15.4 Hz), 3.1-3.3 (1H, m), 3.36 (2H, t, J = 8.2 Hz), 6.61 (2H, s), 7.1-7.4 (5H, m)。

#### 実施例 9

15 1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 4, 5, 7, 7-ペンタメチル-2-[(4-フェニルピペリジノ)メチル]-2H-フロ[3, 2-e]インドール 二塩酸塩

[2, 3-ジヒドロ-2-(ヨードメチル)-2, 6, 7-トリメチル-1-ベンゾフラン-5-イル]カルバミン酸 tert-ブチル (2.92 g, 7.00 mmol) の DMF (20 mL) 溶液に氷冷下 66% 水素化ナトリウム油分散物 (0.28 g, 7.7 mmol) を加え、窒素雰囲気下同温  
20 で 10 分間攪拌した。これに 3-クロロ-2-メチル-1-プロペン (0.90 mL, 9.1 mmol) を滴下し、窒素雰囲気下同温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮して油状物 3.68 g を得た。この 3.57 g を 10% 塩化水素-メタノール溶液 (15 mL) に溶解し、窒素雰囲気下 50°C で 80 分間  
25 攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム (5.1 g, 61 mmol) の水-酢酸エチル混合物に滴下して中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮して油状物 2.92 g を得た。これをキシレン (15 mL) に溶解し、塩化亜鉛 (2.77 g, 20.3 mmol) を加え、窒素雰囲気下 1 時間加熱還流した。反応混合物を冷却し、5 規定水酸化ナ

トリウム水溶液 10 mL, 50 mmol) を加え、水で希釈後不溶物をろ過、キシレンで 3 回抽出した。合わせた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル 20:1 の後 10:1）に供し、1.24 g の油状物を得た。これを

5 N,N-ジメチルアセトアミド (10 mL) に溶解し、4-フェニルピペリジン (0.65 g, 4.0 mmol) 及び炭酸カリウム (0.56 g, 4.1 mmol) を加え、窒素雰囲気下 170℃ で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を水洗後、5% 酢酸水溶液で 2 回、5% ギ酸水溶液で 2 回抽出した。合わせた水層を炭酸水素ナトリウムで中和し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機

10 層を水及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル 10:1）に供して遊離塩基 664 mg を得た。収率 24%。これをメタノールに溶解し、10% 塩化水素-メタノール溶液を加え、減圧濃縮した。残渣をエタノール-ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物 606 mg を得た。

15 収率 77%。

融点 175-181 °C。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.55 (3H, s), 1.56 (3H, s), 1.64 (3H, s), 1.8-2.5 (5H, m), 2.08 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.6-4.0 (8H, m), 2.95 (2H, s), 7.1-7.5 (5H, m), 10.3-10.6 (1H, br), 10.7-11.5 (2H, br)。

## 20 実施例 10

1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 4, 5, 7, 7-ペンタメチル-2-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3H-ベンズアゼピン-3-イルメチル)-2H-フロ[3, 2-e]インドール 塩酸塩

1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-(ヨードメチル)-2, 4, 5, 7, 7-ペンタメチル-2H-フロ[3, 2-e]インドール (520 mg, 1.40 mmol)、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (309 mg, 2.10 mmol) 及び炭酸カリウム (387 mg, 2.80 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (3 mL) 懸濁液を窒素雰囲気下 180℃ で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル 10:1）に供し、

25



油状物を得た。これをメタノールに溶解し、10% 塩化水素-メタノール溶液を加え、減圧濃縮して表題化合物 464 mg を得た。

収率 78%。

無晶形。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.35 (6H, br s), 1.61 (3H, s), 2.02 (6H, s), 2.50-3.88 (14H, m), 7.16 (4H, br s)。

N-(ジフェニルメチル)-1-[(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 4, 5, 7, 7-ペンタメチル-2H-フロ[3, 2-e]インドール-2-イル)メチル]-4-ピペリジンアミン 二塩酸塩

- 10 実施例 10 と同様の方法を用いて 1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-(ヨードメチル)-2, 4, 5, 7, 7-ペンタメチル-2H-フロ[3, 2-e]インドールと N-(ジフェニルメチル)-4-ピペリジンアミンから合成した。

収率 87%。

無晶形。

- 15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.20-2.30 (4H, m), 1.35 (9H, br s), 1.96 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.37-3.62 (11H, m), 5.63 (1H, br s), 7.12-7.60 (6H, m), 7.60-8.00 (4H, m)。

実施例 12

1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 4, 5-トリメチル-2-[[4-[3-(ジフェニルメチルオキシ)プロピル]ピペリジノ]メチル]-2H-フロ[3, 2-e]インドール 二塩酸塩

- 20 実施例 10 と同様の方法にて、1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-(ヨードメチル)-2, 4, 5-トリメチル-2H-フロ[3, 2-e]インドールと 4-[3-(ジフェニルメチルオキシ)プロピル]ピペリジンから合成した。

収率 29%。

無晶形。

- 25 遊離塩基のNMRデータを以下に記載する。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.10-1.32 (4H, m), 1.41 (3H, s), 1.45-1.64 (4H, m), 2.01-2.17 (8H, m), 2.49 (2H, d,  $J = 13.9, 17.6$  Hz), 2.64-3.11 (7H, m), 3.43-3.57 (4H, m), 5.31 (1H, s), 7.18-7.35 (10H, m)。

実施例 13

N-メチル-N-[1-[(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 4, 5, 7, 7-ペンタメチル-2H-フロ[3, 2-e]インドール-2-イル)メチル]-4-ピペリジニル]-1, 3-ベンゾチアゾール-2-アミン

1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-(ヨードメチル)-2, 4, 5, 7, 7-ペンタメチル-2H-フロ  
5 [3, 2-e]インドール (372 mg, 1.0 mmol)、N-メチル-N-(4-ピペリジニル)-1, 3-ベンゾチアゾール-2-アミン塩酸塩 (427 mg, 1.5 mmol) 及び炭酸カリウム (485 mg, 3.5 mmol) の N, N-ジメチルアセトアミド (2 mL) 懸濁液を窒素雰囲気下 180℃で 6 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮  
10 した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 10:1) に供し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して表題化合物 276 mg を得た。

収率 56%。

融点 162-164 °C。

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.34 (3H, s), 1.35 (3H, s), 1.44 (3H, s), 1.60-2.23 (4H, m), 2.00 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.23-2.46 (2H, m), 2.51 (1H, d, J = 13.9 Hz), 2.60 (1H, d, J = 13.9 Hz), 2.75 (1H, d, J = 15.0 Hz), 2.76 (2H, s), 2.94-3.13 (2H, m), 3.07 (3H, s), 3.15-3.30 (1H, m), 3.83-4.03 (1H, m), 7.03 (1H, td, J = 7.5, 1.1 Hz), 7.27 (1H, td, J = 7.8, 1.3 Hz), 7.48-7.63 (2H, m)。

#### 20 実施例 14

4-フェニル-1-[(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 4, 5-トリメチル-2H-フロ[3, 2-e]インドール-2-イル)メチル]-3-ピペリジニルカルボン酸エチル 二塩酸塩

実施例 10 と同様の方法にて、1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-(ヨードメチル)-2, 4, 5-トリメチル-2H-フロ[3, 2-e]インドールと 4-フェニル-3-ピペリジニルカル  
25 ボン酸エチルから合成した。

収率 73%。

無晶形。

遊離塩基の NMR データを以下に記載する。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.97 (1.5H, t, J = 7.1 Hz), 1.10 (1.5H, t, J = 17.1 Hz),



1. 39 (1. 5H, s), 1. 41 (1. 5H, s), 1. 6-1. 83 (1H, m), 2. 01-2. 07 (6H, m), 2. 22-3. 20 (9H, m), 3. 30-3. 52 (4H, m), 3. 77-4. 02 (2H, m), 7. 11-7. 30 (5H, m)。

### 実施例 1 5

1,6,7,8-テトラヒドロ-2,2,4,5-テトラメチル-1-(4-メチルフェニル)-2H-フロ[3,2-e]

### 5 インドール

4-プロモ-1-(tert-ブチキシカルボニル)-6, 7-ジメチル-5-メトキシ-1, 2-ジヒドロ-1H-インドール (1. 60 g, 5. 1 mmol) の THF (16 mL) 溶液に 1. 5M-n ブチルリチウム溶液 (3. 4 mL, 5. 1 mmol) を -78℃ にて滴下した。同温にて 15 分攪拌後、2-メチル-1-(4-メチルフェニル)-1-プロパノン (0. 83 g, 5. 1 mmol) を加え、ゆ

- 10 っくりと室温にまで昇温した。30 分攪拌後、水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和重曹水および飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を酢酸 (10 mL) に溶解し、48%-臭化水素酸 (5 mL) を加え、還流下 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、10%-炭酸カリウム水溶液を加え中和後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル, 5:1) にて精製した。減圧下溶媒を留去し、ヘキサンより結晶化し、表題化合物 0. 36 g を油状物として得た。

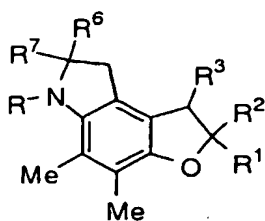
収率 26%。

融点 112-114℃

- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0. 98 (3H, s), 1. 53 (3H, s), 2. 08 (3H, s), 2. 14 (3H, s), 2. 32 (3H, s), 2. 40-2. 65 (2H, m), 2. 93 (1H, br), 3. 41 (2H, t,  $J = 8. 3$  Hz), 4. 19 (1H, s), 6. 93 (2H, brd,  $J = 7. 6$  Hz), 7. 07 (2H, d,  $J = 7. 6$  Hz)。

実施例 1 ないし 1 5 で得られた化合物の構造式を〔表 1〕に示す。

【表 1】



実施例番号	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
1	H	Me	Me	H	H	H
2	H	Me	Me	H	Me	H
3	H	Me	Me	H	Me	Me
4	CHO	Me	CH <sub>2</sub> I	H	H	H
5	H	Me	CH <sub>2</sub> I	H	H	H
6	CHO	Me	CH <sub>2</sub> I	H	Me	Me
7	H	Me	CH <sub>2</sub> I	H	Me	Me
8	H	Me		H	H	H
9	H	Me		H	Me	Me
10	H	Me		H	Me	Me
11	H	Me		H	Me	Me
12	H	Me		H	H	H
13	H	Me		H	Me	Me
14	H	Me		H	H	H
15	H	Me	Me	4-MePh	Me	Me

## 製剤例 1

	(1) 実施例化合物 1 1	1 0 . 0 g
	(2) 乳糖	6 0 . 0 g
	(3) コーンスターチ	3 5 . 0 g
5	(4) ゼラチン	3 . 0 g
	(5) ステアリン酸マグネシウム	2 . 0 g

化合物 1 0 . 0 g と乳糖 6 0 . 0 g 及びコーンスターチ 3 5 . 0 g の混合物を 1 0 重量%ゼラチン水溶液 3 0 mL (ゼラチンとして 3 . 0 g) を用い、1 mm メッシュの篩を通して顆粒化した後、4 0 °C で乾燥し再び篩過した。得られた顆粒をステ  
10 アリン酸マグネシウム 2 . 0 g と混合し、圧縮した。得られた中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルク及びアラビアゴムの水懸濁液による糖衣でコーティングした。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出して 1 0 0 0 錠のコート錠を得る。

## 製剤例 2

	(1) 実施例化合物 1 1	1 0 . 0 g
15	(2) 乳糖	7 0 . 0 g
	(3) コーンスターチ	5 0 . 0 g
	(4) 可溶性デンプン	7 . 0 g
	(5) ステアリン酸マグネシウム	3 . 0 g

化合物 1 0 . 0 g とステアリン酸マグネシウム 3 . 0 g を可溶性デンプンの水溶  
20 液 7 0 mL (可溶性デンプンとして 7 . 0 g) で顆粒化した後、乾燥し、乳糖 7 0 . 0 g 及びコーンスターチ 5 0 . 0 g と混合した。混合物を圧縮して 1 0 0 0 錠の錠剤を得る。

## 製剤例 3

	(1) 実施例化合物 1 1	1 . 0 g
25	(2) 乳糖	6 0 . 0 g
	(3) コーンスターチ	3 5 . 0 g
	(4) ゼラチン	3 . 0 g
	(5) ステアリン酸マグネシウム	2 . 0 g

化合物 1 . 0 g と乳糖 6 0 . 0 g 及びコーンスターチ 3 5 . 0 g の混合物を 1 0 重



量%ゼラチン水溶液 30 mL (ゼラチンとして 3.0 g) を用い、1 mm メッシュの篩を通して顆粒化した後、40℃で乾燥し再び篩過した。得られた顆粒をステアリン酸マグネシウム 2.0 g と混合し、圧縮した。得られた中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルク及びアラビアゴムの水懸濁液による糖衣でコーティングした。

- 5 コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出して 1000 錠のコート錠を得る。  
実験例

ラット脳ホモゲネート及びマウス経口投与における過酸化脂質生成抑制作用

- 脳ホモゲネートにおいて生成される過酸化脂質の定量は Stocks ら (Clin. Mol. Med. 47-215(1974)) の方法に従って行った。動物は 10 - 13 週齢の Jcl:Wistar 系雄性ラット脳を用いた。断頭屠殺によりラットの大脳皮質を摘出し、氷冷したリン酸生理食塩水緩衝液 (50 mM pH 7.4) 中にてホモゲナイズ (日音マイクロホモゲナイザー、S-310E) 後、10,000 g で 10 分間遠心し (日立 CF15D 型、RT15A6 アングルロータ)、上清を実験に用いた。この上清を 3 倍量の同一緩衝液で希釈し、その 1 mL にジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解した被検薬を最終濃度
- 10 度が 0.0125, 0.025, 0.05, 0.10, 0.20, 0.40, 0.80, 1.60  $\mu$ M になるように 10  $\mu$ L 添加し、37℃で 30 分間インキュベートした。反応は 35%過塩素酸 200  $\mu$ L 添加により停止させ、13,000 g で 10 分間遠心した。この上清 1 mL に、50%酢酸に溶解させた 2-チオバルビツール酸 (500mg/100mL) 0.5mL を添加し、95℃で 15 分間沸騰加熱したのち 532 nm の吸光度で定量した。化合物の各濃度における過酸化脂質生成量と DMSO 添加群の過酸化脂質生成量から阻害率を求め、次にその阻害率から化合物の IC<sub>50</sub> 値を求めた。
- 20 結果を〔表 2〕に示す。

〔表 2〕

実施例化合物	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
3	0.127
11	0.057

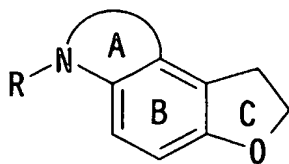
- 以上の結果より、化合物 (I) は優れた過酸化脂質生成抑制作用を有することがわかる。
- 25

#### 産業上の利用可能性

本発明の化合物（I）又は（I'）は優れた過酸化脂質生成抑制作用を有し、過酸化脂質生成抑制剤として有用である。

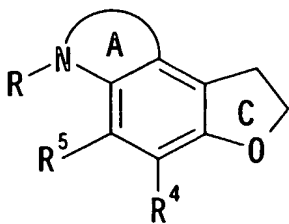
## 請求の範囲

## 1. 式



- 5 [式中、A環は更に置換基を有していてもよい非芳香族5ないし7員含窒素複素環を、B環は更に置換基を有していてもよいベンゼン環を、C環は更に置換基を有していてもよいジヒドロフラン環を、Rは水素原子又はアシル基を示す。但し、①A環が式 $-(CH_2)_m-N(R'')-C(=O)-R'$  (式中、 $R'$ は置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基又は置換基を有していてもよい複素環基を、 $R''$ は水素原子又は置換基を有していてもよい炭化水素基を、 $m$ は1ないし4の整数を示す)で表される基で置換された非芳香族5員含窒素複素環であるとき、B環は更に置換基を有するベンゼン環を、②A環がオキソで置換された非芳香族6員含窒素複素環であるとき、B環は全置換されたベンゼン環を示す。]で表される化合物又はその塩。
- 10
- 15 2. A環が置換基を有していてもよい炭化水素基で更に置換されていてもよい非芳香族5ないし7員含窒素複素環である請求項1記載の化合物。
3. A環が置換基を有していてもよい低級アルキル基で更に置換されていてもよい非芳香族5ないし7員含窒素複素環である請求項1記載の化合物。
4. A環が低級アルキル基で更に置換されていてもよい非芳香族5ないし7員含窒素複素環である請求項1記載の化合物。
- 20 5. A環が低級アルキル基で更に置換されていてもよい非芳香族5員含窒素複素環である請求項1記載の化合物。
6. B環が全置換されたベンゼン環である請求項1記載の化合物。

## 7. 式



〔式中、 $R^4$ 及び $R^5$ は同一又は異なってそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、ヒド

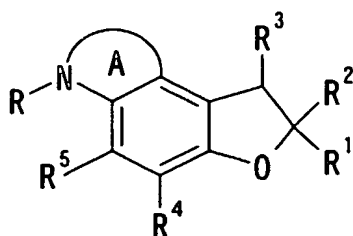


ロキシ基、アミノ基、又は酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を介していてもよく置換基を有していてもよい炭化水素基を、他の記号は請求項 1 記載と同意義を示す。但し、 $R^4$  及び  $R^5$  は両方が同時に水素原子を示さない。) で表される化合物又はその塩である請求項 1 記載の化合物。

5 8.  $R^4$  及び  $R^5$  が同一又は異なってそれぞれ低級アルキル基又は低級アルコキシ基である請求項 7 記載の化合物。

9.  $R^4$  及び  $R^5$  がそれぞれ低級アルキル基である請求項 7 記載の化合物。

10. 式



10 [式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は同一又は異なってそれぞれ水素原子、エステル化若しくはアミド化されていてもよいカルボキシ基又は置換基を有していてもよい炭化水素基を、 $R^3$  は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよいアミノ基を、他の記号は請求項 7 記載と同意義を示す。) で表される化合物又はその塩である請求項 1 記載の化合物。

15 11.  $R^1$  が低級アルキル基で、 $R^2$  がハロゲン原子、ヒドロキシまたは置換基を有していてもよい環状アミノ基で置換されていてもよい低級アルキル基で、 $R^3$  が水素原子または置換基を有していてもよいフェニル基である請求項 10 記載の化合物。

12.  $R^1$  が低級アルキル基で、 $R^2$  がハロゲン原子、ヒドロキシまたは置換基を有していてもよい環状アミノ基で置換されていてもよい低級アルキル基で、 $R^3$  が水素原子または置換基を有していてもよいフェニル基で、 $R^4$  及び  $R^5$  がそれぞれ低級アルキル基で、A 環が低級アルキル基で更に置換されていてもよい非芳香族 5 ないし 7 員含窒素複素環である請求項 10 記載の化合物。

25 13.  $R^1$  が低級アルキル基で、 $R^2$  がハロゲン原子、ヒドロキシまたは置換基を有していてもよい環状アミノ基で置換されていてもよい低級アルキル基で、 $R^3$  が水素原子または置換基を有していてもよいフェニル基で、 $R^4$  及び  $R^5$  がそれぞれ低級アルキル基で、A 環が低級アルキル基で更に置換されていてもよい非芳香族 5 員含窒素複素環である請求項 10 記載の化合物。

1 4. 1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 2, 4, 5-テトラメチル-(4-メチルフェニル)-2H-フロ  
ロ[3, 2-e]インドールまたはその塩である請求項 1 記載の化合物。

1 5. 1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 4, 5-トリメチル-2-[(4-フェニルピペリジノ)メチ  
ル]-2H-フロ[3, 2-e]インドールまたはその塩である請求項 1 記載の化合物。

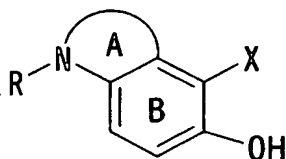
5 1 6. 1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 4, 5, 7, 7-ペンタメチル-2-[(4-フェニルピペリジ  
ノ)メチル]-2H-フロ[3, 2-e]インドールまたはその塩である請求項 1 記載の化合  
物。

1 7. N-(ジフェニルメチル)-1-[(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 4, 5, 7, 7-ペンタメチ  
ル-2H-フロ[3, 2-e]インドール-2-イル)メチル]-4-ピペリジンアミンまたはその

10 塩である請求項 1 記載の化合物。

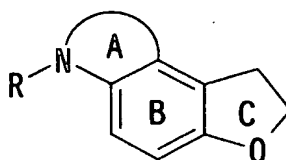
1 8. 請求項 1 記載の化合物のプロドラッグ。

1 9. 式



15 [式中、Xは置換基を有していてもよいアリル基を、他の記号は請求項 1 記載と  
同意義を示す。] で表される化合物又はその塩の B 環上の置換基 X とヒドロキシ  
を閉環することを特徴とする請求項 1 記載の化合物の製造法。

2 0. 式



20 [式中、A 環は更に置換基を有していてもよい非芳香族 5 ないし 7 員含窒素複素  
環を、B 環は更に置換基を有していてもよいベンゼン環を、C 環は更に置換基を  
有していてもよいジヒドロフラン環を、R は水素原子又はアシル基を示す。但し、  
① A 環が式  $-(CH_2)_m-N(R'')-C(=O)-R'$  (式中、 $R'$  は置換基を有し  
ていてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基又は置換基を有し  
ていてもよい複素環基を、 $R''$  は水素原子又は置換基を有していてもよい炭化水  
25 素基を、 $m$  は 1 ないし 4 の整数を示す) で表される基で置換された非芳香族 5 員含  
窒素複素環であるとき、B 環は置換基を有するベンゼン環を、② A 環がオキソで  
置換された非芳香族 6 員含窒素複素環であるとき、B 環は全置換されたベンゼン

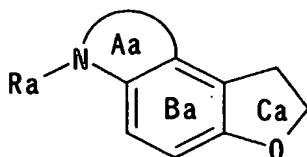


環を示す。) で表される化合物又はその塩又はそのプロドラッグを含有することを特徴とする医薬組成物。

2 1. 脳血管障害、頭部外傷又は神経変性疾患の予防治療剤である請求項 2 0 記載の組成物。

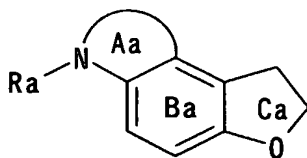
5 2 2. 神経変性疾患がパーキンソン病又はアルツハイマー病である請求項 2 1 記載の組成物。

2 3. 式



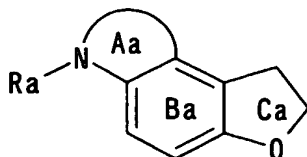
10 [式中、Aa環は更に置換基を有していてもよい非芳香族5ないし7員含窒素複素環を、Ba環は更に置換基を有していてもよいベンゼン環を、Ca環は更に置換基を有していてもよいジヒドロフラン環を、Raは水素原子又はアシル基を示す。] で表される化合物又はその塩又はそのプロドラッグを含有することを特徴とする排尿障害又は尿失禁の予防治療剤。

2 4. 式



15 [式中、A a 環は更に置換基を有していてもよい非芳香族5ないし7員含窒素複素環を、B a 環は更に置換基を有していてもよいベンゼン環を、C a 環は更に置換基を有していてもよいジヒドロフラン環を、R a は水素原子又はアシル基を示す。] で表される化合物又はその塩又はそのプロドラッグを含有することを特徴とする経皮経管冠動脈形成後の再狭窄の予防治療剤。

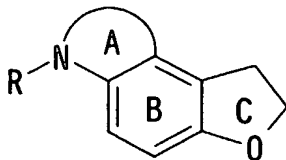
2 5. 式



25 [式中、Aa環は更に置換基を有していてもよい非芳香族5ないし7員含窒素複素環を、Ba環は更に置換基を有していてもよいベンゼン環を、Ca環は更に置換基を有していてもよいジヒドロフラン環を、Raは水素原子又はアシル基を示す。]

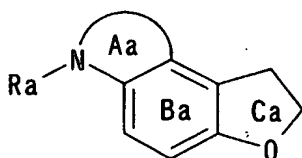
で表される化合物又はその塩又はそのプロドラッグを含有することを特徴とする過酸化脂質生成抑制剤。

26. 哺乳動物に対して式



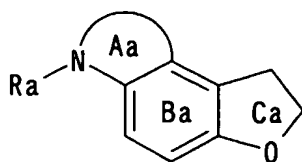
- 5 [式中、A環は更に置換基を有していてもよい非芳香族5ないし7員含窒素複素環を、B環は更に置換基を有していてもよいベンゼン環を、C環は更に置換基を有していてもよいジヒドロフラン環を、Rは水素原子又はアシル基を示す。但し、①A環が式 $-(CH_2)_m-N(R'')-C(=O)-R'$  (式中、 $R'$ は置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基又は置換基を有していてもよい複素環基を、 $R''$ は水素原子又は置換基を有していてもよい炭化水素基を、 $m$ は1ないし4の整数を示す)で表される基で置換された非芳香族5員含窒素複素環であるとき、B環は置換基を有するベンゼン環を、②A環がオキソで置換された非芳香族6員含窒素複素環であるとき、B環は全置換されたベンゼン環を示す。]で表される化合物又はその塩又はそのプロドラッグを含有することを特徴とする脳血管障害、頭部外傷又は神経変性疾患の予防または治療方法。
- 10
- 15

27. 哺乳動物に対して式



- 20 [式中、Aa環は更に置換基を有していてもよい非芳香族5ないし7員含窒素複素環を、Ba環は更に置換基を有していてもよいベンゼン環を、Ca環は更に置換基を有していてもよいジヒドロフラン環を、Raは水素原子又はアシル基を示す。]で表される化合物又はその塩又はそのプロドラッグを有効量投与することを特徴とする排尿障害又は尿失禁の予防または治療方法。

28. 哺乳動物に対して式

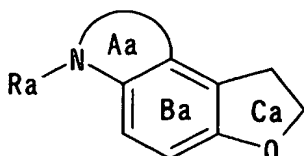


- 25 [式中、Aa環は更に置換基を有していてもよい非芳香族5ないし7員含窒素複素



環を、Ba環は更に置換基を有していてもよいベンゼン環を、Ca環は更に置換基を有していてもよいジヒドロフラン環を、Raは水素原子又はアシル基を示す。〕で表される化合物又はその塩又はそのプロドラッグを有効量投与することを特徴とする経皮経管冠動脈形成後の再狭窄の予防または治療方法。

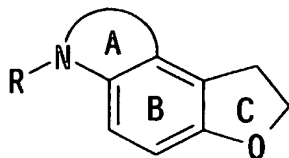
5 29. 哺乳動物に対して式



〔式中、Aa環は更に置換基を有していてもよい非芳香族5ないし7員含窒素複素環を、Ba環は更に置換基を有していてもよいベンゼン環を、Ca環は更に置換基を有していてもよいジヒドロフラン環を、Raは水素原子又はアシル基を示す。〕

10 30. 過酸化脂質の生成を抑制する方法。

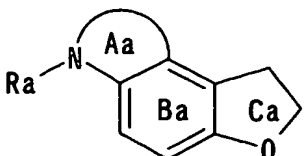
30. 脳血管障害、頭部外傷又は神経変性疾患の予防治療剤を製造するための式



〔式中、A環は更に置換基を有していてもよい非芳香族5ないし7員含窒素複素環を、B環は更に置換基を有していてもよいベンゼン環を、C環は更に置換基を有していてもよいジヒドロフラン環を、Rは水素原子又はアシル基を示す。但し、

①A環が式 $-(CH_2)_m-N(R'')-C(=O)-R'$  (式中、 $R'$ は置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基又は置換基を有していてもよい複素環基を、 $R''$ は水素原子又は置換基を有していてもよい炭化水素基を、 $m$ は1ないし4の整数を示す)で表される基で置換された非芳香族5員含窒素複素環であるとき、B環は置換基を有するベンゼン環を、②A環がオキソで置換された非芳香族6員含窒素複素環であるとき、B環は全置換されたベンゼン環を示す。〕で表される化合物又はその塩又はそのプロドラッグの使用。

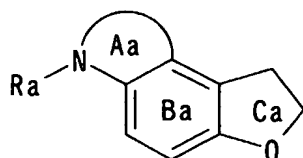
20 31. 排尿障害又は尿失禁の予防治療剤を製造するための式





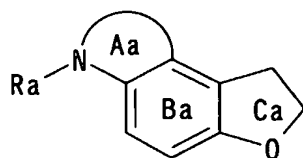
〔式中、Aa環は更に置換基を有していてもよい非芳香族5ないし7員含窒素複素環を、Ba環は更に置換基を有していてもよいベンゼン環を、Ca環は更に置換基を有していてもよいジヒドロフラン環を、Raは水素原子又はアシル基を示す。〕  
で表される化合物又はその塩又はそのプロドラッグの使用。

5 3 2. 経皮経管冠動脈形成後の再狭窄の予防治療剤を製造するための式



〔式中、Aa環は更に置換基を有していてもよい非芳香族5ないし7員含窒素複素環を、Ba環は更に置換基を有していてもよいベンゼン環を、Ca環は更に置換基を有していてもよいジヒドロフラン環を、Raは水素原子又はアシル基を示す。〕  
10 で表される化合物又はその塩又はそのプロドラッグの使用。

3 3. 過酸化脂質生成抑制剤を製造するための式



〔式中、Aa環は更に置換基を有していてもよい非芳香族5ないし7員含窒素複素環を、Ba環は更に置換基を有していてもよいベンゼン環を、Ca環は更に置換基を有していてもよいジヒドロフラン環を、Raは水素原子又はアシル基を示す。〕  
15 で表される化合物又はその塩又はそのプロドラッグの使用。



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05524

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D491/048, A61K31/407, 31/454, 31/55,  
A61P9/10, 25/28, 25/16, 13/02, 9/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D491/048, A61K31/407, 31/454, 31/55,  
A61P9/10, 25/28, 25/16, 13/02, 9/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
REGISTRY (STN) , CAPLUS (STN) , CAOLD (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP, 638571, A1 (Kowa Co. Ltd.), 15 February, 1995 (15.02.95), cited in the present application, Claims; page 16, Method 6; page 33, Examples 28,29 & WO, 93/22317, A1 & US, 5576324, A	1,6-10,18-20
A		2-5,11-17, 21-25,30-33
A	WO, 97/32871, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 12 September, 1997 (12.09.97), cited in the present application, Claims; page 136, Reaction Process 6, page 246, Table 2 & JP, 10-287665, A & JP, 11-152281, A & EP, 885210, A	1-25,30-33
A	Dufresne, Claude, et al., 'The synthesis of Phenylhydrazines from bis (2,2,2-trichloroethyl) azodicarboxylates and electron-rich arenes' Synth. Commun. (1997), Vol.27, No.20, pp.3613-3624, Compound No.21	1-25,30-33
A	Macro, John E., et al., 'The synthesis of pyrano[3,2-e]indoles and pyrano[2,3-f]indoles as rotationally restricted phenolic analogs of the	1-25,30-33

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
22 November, 2000 (22.11.00)

Date of mailing of the international search report  
05 December, 2000 (05.12.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIO SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05524

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	neurotransmitter serotonin', Tetrahedron (1992), 48(6), 1039-52, Compound No. 16a	

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP00/05524

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 26-29  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 26 to 29 pertain to methods for treatment of the human body by therapy, and thus relate to subject matters which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D491/048, A61K31/407, 31/454, 31/55,  
A61P9/10, 25/28, 25/16, 13/02, 9/08

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D491/048, A61K31/407, 31/454, 31/55,  
A61P9/10, 25/28, 25/16, 13/02, 9/08

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X - A	EP, 638571, A1 (Kowa Co. Ltd.), 15.2月.1995 (15.02.95), 本願で引用, 請求の範囲, p.16 Method 6, p.33 Ex.28,29 参照 & WO, 93/22317, A1 & US, 5576324, A	1,6-10,18-20  2-5,11-17, 21-25,30-33
A	WO, 97/32871, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 12.9月.1997 (12.09.97), 本願で引用, 請求の範囲, p.136 Reaction Process 6, p.246 Table 2 参照 & JP, 10-287665, A & JP, 11-152281, A & EP, 885210, A	1-25,30-33

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

22.11.00

国際調査報告の発送日

05.12.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

新留 豊



4C

9639

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

## C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Dufresne, Claude, et al., 'The synthesis of phenylhydrazines from bis(2,2,2-trichloroethyl)azodicarboxylates and electron-rich arenes' Synth. Commun. (1997), Vol. 27, No. 20, p. 3613-3624, 化合物21参照	1-25, 30-33
A	Macro, John E., et al., 'The synthesis of pyrano[3,2-e]indoles and pyrano[2,3-f]indoles as rotationally restricted phenolic analogs of the neurotransmitter serotonin' Tetrahedron (1992), 48(6), 1039-52, 化合物16a参照	1-25, 30-33



## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 26-29 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲26-29は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。

2. ☐ 請求の範囲                      は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲                      は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

